

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



Best Available Copy

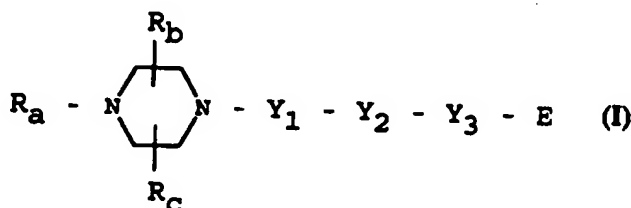
<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>C07D 211/58, 207/14, A61K 31/445, 31/495</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/20173</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>4. Juli 1996 (04.07.96)</b></p>									
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/05031</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>19. December 1995 (19.12.95)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">P 44 46 301.4</td> <td style="width: 40%;">23. December 1994 (23.12.94)</td> <td style="width: 30%;">DE</td> </tr> <tr> <td>195 26 678.1</td> <td>21. Juli 1995 (21.07.95)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>195 33 639.9</td> <td>12. September 1995 (12.09.95)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder: <b>DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder: <b>PIEPER, Helmut; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). AUSTEL, Volkhard; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). HIMMELSBACH, Frank; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). LINZ, Günter; Erlenweg 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). GUTH, Brian; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE). WEISENBERGER, Johannes; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE).</b></p>	P 44 46 301.4	23. December 1994 (23.12.94)	DE	195 26 678.1	21. Juli 1995 (21.07.95)	DE	195 33 639.9	12. September 1995 (12.09.95)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
P 44 46 301.4	23. December 1994 (23.12.94)	DE									
195 26 678.1	21. Juli 1995 (21.07.95)	DE									
195 33 639.9	12. September 1995 (12.09.95)	DE									

(54) Title: **PIPERAZINE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME, THEIR USE AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME**

(54) Bezeichnung: **PIPERAZINDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**

**(57) Abstract**

Piperazine derivatives have the general formula (I), in which  $R_a$ ,  $Y_1$  to  $Y_3$  and E have the definitions given in the first claim. Also disclosed are their tautomers, their stereoisomers, including their mixtures and their salts, in particular their physiologically tolerable salts with inorganic or organic acids or bases, having valuable pharmacological properties, preferably aggregation-inhibiting effects, medicaments containing these compounds, their use and a process for preparing the same.



**(57) Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der  $R_a$ ,  $Y_1$  bis  $Y_3$  und E wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

68

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

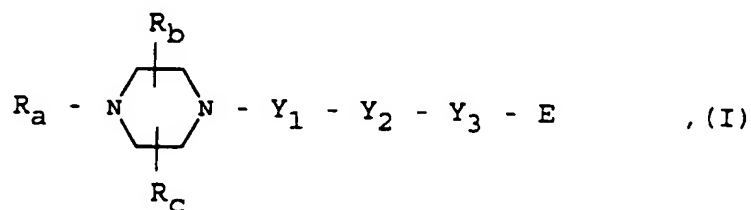
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Piperazinderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel,  
deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

---

Die vorliegende Erfindung betrifft Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze, insbesondere deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R_a$  eine 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexamethyleniminyl- oder 4-Hexamethyleniminylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkylenimino- oder Alkyleniminylgruppe durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N- $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, N,N-Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten  $\alpha$ -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

$R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome,  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-5}$ -alkylgruppen oder

$R_b$  und  $R_c$  zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinynggruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

$Y_1$  eine  $-A_1-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-CO-$ ,  $-A_1-CO-$ ,  $-CO-A_1-$ ,  $-SO_2-A_2-$ ,  $-A_2-SO_2-$ ,  $-CO-A_1-CO-$ ,  $-CO-NR_1-CO-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-CO-$ ,  $-CO-A_2-NR_1-CO-$ ,  $-CO-A_2-O-$  oder  $-CO-A_2-NR_1$ -Gruppe, in denen

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$A_1$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Cyclohexyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder auch durch eine  $R_1O$ -Gruppe, sofern diese nicht in  $\alpha$ -Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n- $C_{1-5}$ -Alkylen-Gruppe und

$A_2$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte n- $C_{1-4}$ -Alkylen-Gruppe darstellen,

$Y_2$  eine Phenyl-, Cyclohexyl- oder Pyridinylengruppe, eine 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidinylengruppe in 4-Stellung durch eine  $R_1O$ -Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit  $Y_1$  oder  $Y_3$  kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, eine 1,4-Ketopiperazinylengruppe, die in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe durch eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die



- 3 -

Alkylgruppe zusätzlich durch eine gegebenenfalls durch eine  $R_1O$ -Gruppe substituierte Phenylgruppe, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppe substituiert sein kann, eine  $-NR_1-B-$  oder  $-O-B$ -Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der  $Y_1$ -Gruppe über das Stickstoffatom der  $-NR_1$ -Gruppe oder über das Sauerstoffatom der  $-O-B$ -Gruppe erfolgt, in denen

$R_1$  wie eingangs definiert ist und

$B$  eine Phenyl-, Cyclohexyl-, Piperidinyl- oder Pyridinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 3- oder 4-Stellung mit dem Rest  $-NR_1-$  oder mit dem Sauerstoffatom erfolgt und in der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

$Y_3$  eine  $-CO-$ ,  $-A_2-CO-$ ,  $-CH_2-CH(NHR_2)-CO-$ ,  $-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-O-A_3-CO-$ ,  $-CO-A_3-CO-$  oder  $-CO-NR_1-A_3-CO-$  Gruppe, in denen

$R_1$  und  $A_2$  wie eingangs definiert sind,

$A_3$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe und

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aryl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxycarbonyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonyl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der  $-A_2-CO$ -Gruppe über den Rest  $A_2$ , der  $-NR_2-A_3-CO$ -Gruppe über die  $NR_2$ -Gruppe und der  $-O-A_3-CO$ -Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest  $Y_2$  erfolgt, wobei jedoch eine  $-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$  oder  $-O-A_3-CO$ -Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes  $Y_2$  verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenyloxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyloxy- oder Phenylalkinyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe oder eine  $R_5\text{-CO-O-(R}_3\text{CR}_4\text{)-O-}$  Gruppe, in der

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R_5$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder E eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren Ester.

Unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Ausdrücken "eine Arylgruppe," "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonylalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

unter den Estern einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure deren C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sub>a</sub> eine 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexamethyleniminyl- oder 4-Hexamethyleniminylgruppe, wobei je-

- 6 -

weils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkylenimininge durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten  $\alpha$ -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen oder

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperaziny-lengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methy-lengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kön-nen,

Y<sub>1</sub> eine -A<sub>1</sub>-, -CO-, -CO-CO-, -A<sub>1</sub>-CO-, -CO-A<sub>1</sub>-, -CO-A<sub>1</sub>-CO-, -CO-NR<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-, -CO-A<sub>2</sub>-O- oder -CO-A<sub>2</sub>-NR<sub>1</sub>-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

A<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder auch durch eine R<sub>1</sub>O-Gruppe, sofern diese nicht in  $\alpha$ -Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n-C<sub>1-5</sub>-Alkylengruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Benzyloxygruppe sub-stituiert sein kann, und

A<sub>2</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte n-C<sub>1-4</sub>-Alkylengruppe dar-stellen,

- 7 -

Y<sub>2</sub> eine Phenylen-, Cyclohexylen- oder Pyridinylengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidinylengruppe in 4-Stellung durch eine R<sub>1</sub>O-Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit Y<sub>1</sub> oder Y<sub>3</sub> kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, oder eine -NR<sub>1</sub>-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y<sub>1</sub>-Gruppe über das Stickstoffatom der -NR<sub>1</sub>-Gruppe erfolgt, wobei

R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist und

B eine Phenylen-, Cyclohexylen-, Piperidinylen- oder Pyridinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest -NR<sub>1</sub>- erfolgt und in der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

Y<sub>3</sub> eine -CO-, -A<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH(NHR<sub>2</sub>)-CO-, -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -O-A<sub>3</sub>-CO-, -CO-A<sub>3</sub>-CO- oder -CO-NR<sub>1</sub>-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> wie eingangs definiert sind,

A<sub>3</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte n-C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der -A<sub>2</sub>-CO-Gruppe über den Rest A<sub>2</sub>, der

- 8 -

-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über die NR<sub>2</sub>-Gruppe und der -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y<sub>2</sub> erfolgt, wobei jedoch eine -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO- oder -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y<sub>2</sub> verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe oder eine R<sub>5</sub>-CO-O-(R<sub>3</sub>CR<sub>4</sub>)-O-Gruppe, in der

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>5</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder E eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C<sub>1-6</sub>-Alkyl- und Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sub>a</sub> eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Benzylloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen oder

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperaziny-lengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methy-

- 9 -

lengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

$Y_1$  eine  $-A_1-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-CO-$ ,  $-A_1-CO-$ ,  $-CO-A_1-$ ,  $-CO-CH_2-CO-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-$ ,  $-CO-A_2-O-$  oder  $-CO-A_2-NR_1-$ Gruppe, in denen

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Phenyl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe,

$A_1$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Phenyl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe oder auch durch eine  $R_1O$ -Gruppe, sofern diese nicht in  $\alpha$ -Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte  $n-C_{1-5}$ -Alkylengruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, und

$A_2$  eine  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe darstellen,

$Y_2$  eine 1,4-Cyclohexylen- oder 1,4-Phenylengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylenengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine in 4-Stellung durch eine  $R_1O$ -Gruppe substituierte 4-Piperidinylenengruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit  $Y_1$  oder  $Y_3$  kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder eine  $-NR_1-B$ -Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der  $Y_1$ -Gruppe über das Stickstoffatom der  $-NR_1$ -Gruppe erfolgt, wobei

$R_1$  wie eingangs definiert ist und

$B$  eine 1,3-Phenyl-, 1,4-Phenyl-, 1,4-Cyclohexylen- oder 4-Piperidinylenengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylenengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest  $-NR_1-$  erfolgt,

$Y_3$  eine  $-CO-$ ,  $-A_2-CO-$ ,  $-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-O-A_3-CO-$ ,  $-CO-A_3-CO-$  oder  $-CO-NR_1-A_3-CO-$ Gruppe, in denen

- 10 -

$R_1$  und  $A_2$  wie eingangs definiert sind,

$A_3$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituierte  $n$ - $C_{1-3}$ -Alkylengruppe und

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkanoyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der  $-A_2$ -CO-Gruppe über den Rest  $A_2$ , der  $-NR_2$ - $A_3$ -CO-Gruppe über die  $NR_2$ -Gruppe und der  $-O$ - $A_3$ -CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest  $Y_2$  erfolgt, wobei jedoch eine  $-NR_2$ - $A_3$ -CO-,  $-CH_2$ - $NR_2$ - $A_3$ -CO- oder  $-O$ - $A_3$ -CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes  $Y_2$  verknüpft sein kann,

und  $E$  eine Hydroxy-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe oder eine  $R_5$ -CO-O- $(R_3CR_4)$ -O-Gruppe, in der

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe,

$R_4$  ein Wasserstoffatom und

$R_5$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe darstellen,

oder  $E$  eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  eine 3-Pyrrolidiny- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe



- 11 -

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Benzylgruppe oder durch eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>B</sub> und R<sub>C</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

Y<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Ethylengruppe, eine -CO-, -CO-CO-, -A<sub>1</sub>-CO-, -CO-A<sub>1</sub>-, -CO-CH<sub>2</sub>-CO-, -CO-NH-A<sub>2</sub>-, -CO-CH<sub>2</sub>-O- oder -CO-CH<sub>2</sub>-NH-Gruppe, in denen

A<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxybenzylgruppe substituierte C<sub>1-2</sub>-Alkylengruppe und

A<sub>2</sub> eine C<sub>1-2</sub>-Alkylengruppe darstellen,

Y<sub>2</sub> eine 1,4-Cyclohexylen-, 1,4-Phenylene-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylenengruppe, eine 4-Hydroxy-1,4-piperidylengruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit Y<sub>1</sub> oder Y<sub>3</sub> kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y<sub>1</sub>-Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt, und

B eine 1,3-Phenylene-, 1,4-Phenylene-, 1,4-Cyclohexylen- oder 4-Piperidinylenengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylenengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest -NH- erfolgt,

Y<sub>3</sub> eine -CO-, -A<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -O-A<sub>3</sub>-CO-, -CO-A<sub>3</sub>-CO- oder -CO-NH-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe, in denen

A<sub>2</sub> wie eingangs definiert ist,

A<sub>3</sub> eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituierte C<sub>1-2</sub>-Alkylengruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der

- 12 -

-A<sub>2</sub>-CO-Gruppe über den Rest A<sub>2</sub>, der -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über die NR<sub>2</sub>-Gruppe und der -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y<sub>2</sub> erfolgt, wobei jedoch eine -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-oder -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y<sub>2</sub> verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe oder E eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R<sub>a</sub> eine 4-Piperidinyldgruppe,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

Y<sub>1</sub> eine -CO-, -COCH<sub>2</sub>-, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe,

Y<sub>2</sub> eine 1,4-Phenyl-, 4-Piperidinylen-, 1,4-Piperazinylen- oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y<sub>1</sub>-Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt und

B eine 1,4-Phenyl- oder 1,4-Cyclohexylengruppe darstellt,

Y<sub>3</sub> eine -CO-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, oder -CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-Gruppe,

und E eine Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- 13 -

- (a) [4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]-amino]cyclohexancarbonsäure,
- (b) [3-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure,
- (c) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure,
- (d) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure,
- (e) N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin,
- (f) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure,
- (g) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]essigsäure,
- (h) [4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure,

deren C<sub>1-5</sub>-Alkyl- und C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylester,

insbesondere jedoch die Verbindung

(f) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure, deren Butyl-, Isobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylester,

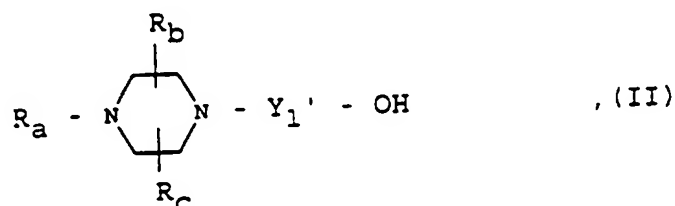
deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man beispielsweise die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

- 14 -

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $Y_1$  eine  $-\text{CO}-\text{CO}-$ ,  $-\text{A}_1-\text{CO}-$ ,  $-\text{A}_2-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-\text{A}_1-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_1-\text{A}_2-\text{CO}-$  oder  $-\text{CO}-\text{A}_2-\text{NR}_1-\text{CO}-$  Gruppe darstellt und die Carbonylgruppe der Restes  $Y_1$  mit einem Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes  $Y_2$  verbunden ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_a$  bis  $\text{R}_c$  wie eingangs definiert sind und  $Y_1'$   $-\text{CO}-\text{CO}-$ ,  $-\text{A}_1-\text{CO}-$ ,  $-\text{A}_2-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-\text{A}_1-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_1-\text{A}_2-\text{CO}-$  oder  $-\text{CO}-\text{A}_2-\text{NR}_1-\text{CO}-$  Gruppe darstellt, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$Y_3$  wie eingangs definiert ist,

$Y_2'$  die für  $Y_2$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß das Wasserstoffatom an ein basisches Stickstoffatom oder an ein Sauerstoffatom des Restes  $Y_2$  gebunden ist, und  $E'$  mit Ausnahme der  $\text{R}_5-\text{CO}-\text{O}-(\text{R}_3\text{CR}_4)-\text{O}-$  Gruppe die für  $E$  eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist.

Die Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel II wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel III gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethyl-

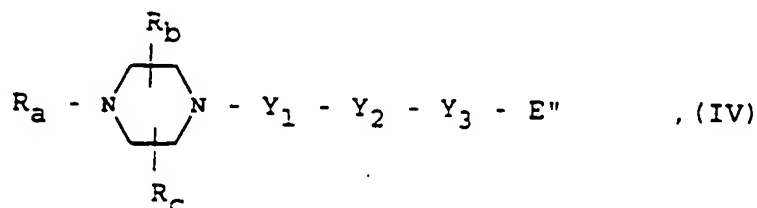
- 15 -

chlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel II wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel III wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_2$  und E ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß E mit Ausnahme der  $R_5$ -CO-O-( $R_3$ CR<sub>4</sub>)-O-Gruppe die für E eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 16 -

in der  $R_a$  bis  $R_c$  und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie eingangs definiert sind und  $E''$  eine Hydroxygruppe oder zusammen mit der benachbarten Carbonylgruppe des Restes  $Y_3$  eine durch Abspaltung eines mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_2$  oder  $E''$  einen abspaltbaren Rest enthalten muß,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_2$  und  $E$  ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß  $E$  mit Ausnahme der  $R_5$ -CO-O-( $R_3$ CR<sub>4</sub>)-O-Gruppe die für  $E$  eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist.

Als Schutzgruppen für eine Hydroxygruppe einer Carboxygruppe können beispielsweise die funktionelle Derivate einer Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/

- 17 -

Dioxan bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-Acylamino- oder  $\text{C}_{1-5}$ -Alkoxycarbonylgruppen wie eine N-Trifluoracetylamino- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe in die entsprechenden Aminogruppen übergeführt werden.

Bedeutet E" in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die tert.-Butyloxygruppe, so kann die tert.-Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , z.B. bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $60^{\circ}\text{C}$ , oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen  $40$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , abgespalten werden. Bei den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-tert.-Butyloxycarbonylaminogruppen in die entsprechenden Aminogruppen übergeführt werden.

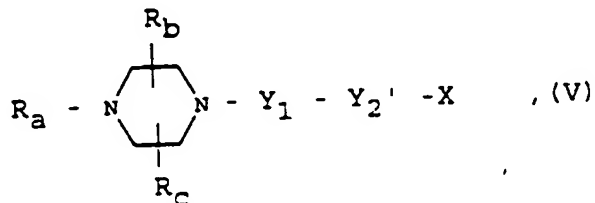
Bedeutet E" in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die Benzyloxygruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck

- 18 -

von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe in eine Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe in eine Hydroxygruppe und eine N-Benzylamino-, N-Benzylimino-, N-Benzylloxycarbonylamino- oder N-Benzylloxycarbonyliminogruppe in eine entsprechende Amino- oder Iminogruppe übergeführt werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist und  $Y_2$  eine Phenyl-, Cyclohexyl-, 3-Piperidinylen- oder 4-Piperidinylen-Gruppe, die über ein Sauerstoffatom oder die  $NR_2$ -Gruppe des Restes  $Y_3$  an  $Y_3$  gebunden ist und  $A_3$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte Ethylengruppe bedeuten:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

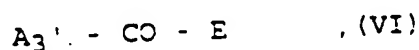
$R_a$  bis  $R_c$  und  $Y_1$  wie eingangs definiert sind,

$Y_2'$  eine Phenyl-, Cyclohexyl-, 3-Piperidinylen- oder 4-Piperidinylen-Gruppe und

X eine Hydroxy- oder  $HNR_2$ -Gruppe darstellen, wobei

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Arylgruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist und



- 19 -

A<sub>3</sub>' eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Vinylgruppe darstellt.

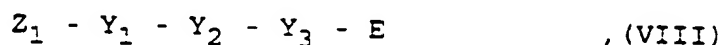
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

d. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub> bis R<sub>c</sub> wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> und E wie eingangs definiert sind und

Z<sub>1</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, eine Imidazolyl-, Triazolyl- oder 4-Nitrophenyloxygruppe oder auch, wenn Y<sub>1</sub> eine Carbonylgruppe darstellt,

Z<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>1</sub> einer -NR<sub>1</sub>-B-Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in

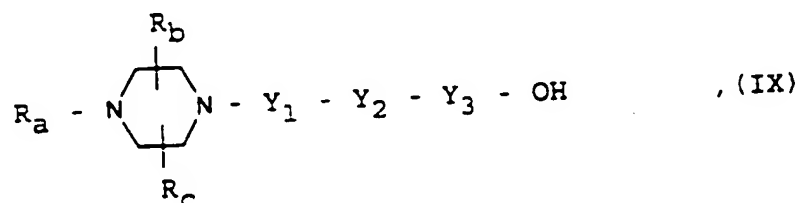
- 20 -

Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels bei Temperaturen zwischen -30 und 200°C durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der  $Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, oder mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel VIII wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R_a$  bis  $R_c$  und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie eingangs definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

$R_d$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyloxygruppe,

$R_e$  die für  $R_d$  vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine  $R_5$ -CO-O-( $R_3$ CR<sub>4</sub>)-O-Gruppe, in der

$R_3$  bis  $R_5$  wie eingangs definiert sind, und

$Z_2$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

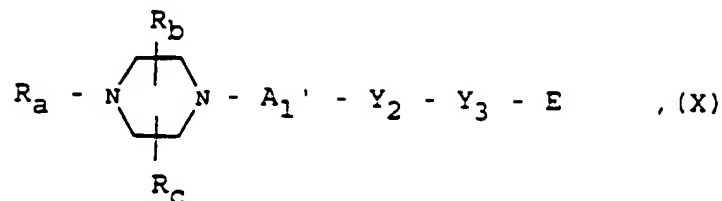
Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel X wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel X, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A<sub>1</sub> eine durch eine Hydroxygruppe substituierte n-C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe darstellt:

- 23 -

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ ,  $E$ ,  $Y_2$  und  $Y_3$  wie eingangs definiert sind und  $A_1'$  eine  $n\text{-C}_{1-5}$ -Alkylgruppe darstellt, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder deren Gemische mit Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die Reduktion wird jedoch vorzugsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar und vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

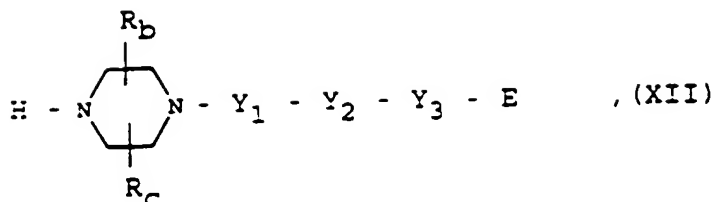
g. Reduktive Alkylierung eines Ketons der allgemeinen Formel



in der

$R_a'$  die für  $R_a$  mit der Maßgabe eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, daß eine Ringmethylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel

- 24 -



in der

$R_D$ ,  $R_C$ , E und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie eingangs definiert sind.

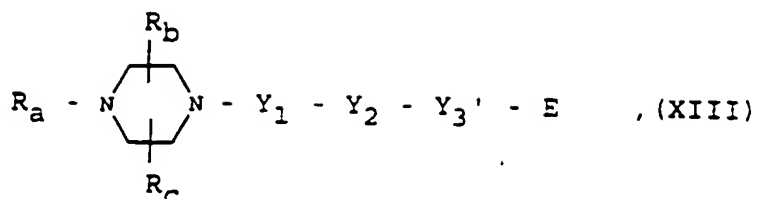
Die reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Schwefelsäure oder deren Gemische mit Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die reduktive Alkylierung wird jedoch vorzugsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxymborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

h. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine n- $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe darstellt:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 25 -



in der

$R_a$  bis  $R_c$ ,  $E$ ,  $Y_1$  und  $Y_2$  wie eingangs definiert sind und  $Y_3'$  eine  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CO}-$  oder  $-\text{NH}-\text{A}_3-\text{CO}-$ Gruppe darstellt, in der  $\text{A}_3$  wie eingangs definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_f$  eine  $n\text{-C}_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $\text{C}_{1-3}$ -alkylgruppe und  $Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, eine Hydroxy- oder Sulfonsäure-estergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder auch  $Z_3$  zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe darstellt.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base und, wenn  $Z_3$  zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, in Gegenwart eines Reduktionsmittels bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

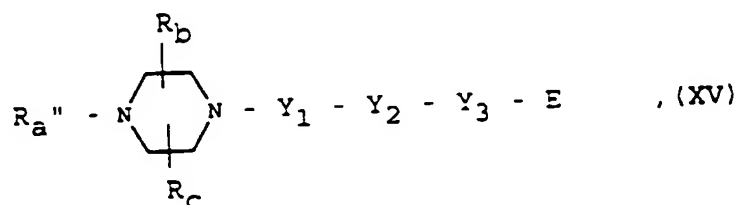
Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV, in der  $Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-

diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV, in der  $Z_3$  zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, wird die reduktive Aminalkylierung vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Methylierung kann auch mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

i. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der das Wasserstoffatom der Iminogruppe des Restes  $R_a$  durch eine n-C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe ersetzt ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_b$ ,  $R_c$ , E und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie eingangs definiert sind und



- 27 -

R<sub>a</sub>" die für R<sub>a</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß die Iminogruppe unsubstituiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>G</sub> eine n-C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder einen durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe und

Z<sub>4</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder auch, wenn R<sub>G</sub> eine n-C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, Z<sub>4</sub> zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom bedeuten.

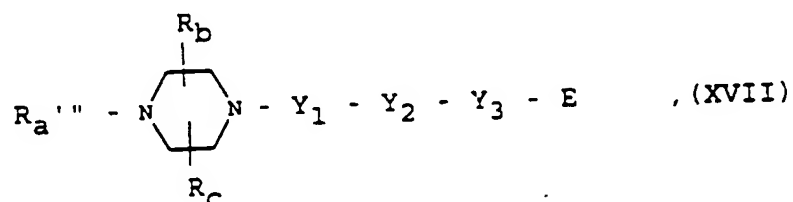
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base und, wenn Z<sub>3</sub> zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, in Gegenwart eines Reduktionsmittels bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI, in der Z<sub>4</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI, in der Z<sub>4</sub> zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxymborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Methylierung kann auch mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

k. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in R<sub>a</sub> eine 4-Piperidinyldgruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> und Y<sub>1</sub> bis Y<sub>3</sub> wie eingangs definiert sind und R<sub>a</sub>'' eine N-Benzyl-pyridiniumgruppe darstellt.

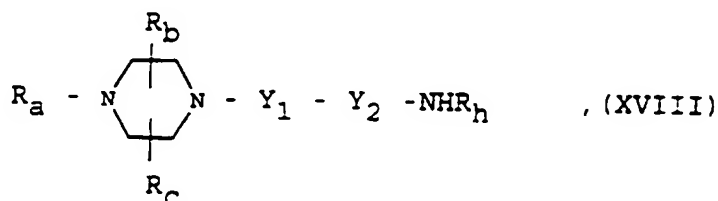
Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder deren Gemische mit Wasser in Gegenwart eines Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Besonders vorteil-

- 29 -

haft wird die Umsetzung jedoch ohne vorherige Isolierung einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII durchgeführt.

1. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $Y_3$  eine  $-NR_2-CH_2-CO-$ Gruppe darstellt, in der  $R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe bedeutet:

Reduktive Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ ,  $Y_1$  und  $Y_2$  wie eingangs definiert sind und  $R_h$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe bedeutet, mit Glyoxalsäure oder dessen Hydrat.

Die reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder deren Gemische mit Wasser in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Allyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Tempera-

- 31 -

turen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge oder wäßriger Lithiumhydroxid-Lösung gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Allylgruppenakzeptors wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2

stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder or-

- 33 -

ganischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XLVI).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Piperazinderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von  $^3\text{H}$ -BIBU 52 an Humanthrombozyten:

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit  $^3\text{H}$ -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxyl)methyl]-2-pyrrolidinon[3- $^3\text{H}$ -4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden  $^{125}\text{J}$ -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-4,214,245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der  $^3\text{H}$ -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei 170 x g zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Rest-

blut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1:10 verdünnt. 750 ml werden mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, 100 ml Testsubstanzlösung, 50 ml  $^{14}\text{C}$ -Sucrose (3.700 Bq) und 50 ml  $^3\text{H}$ -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5 ml BIBU 52 (Endkonzentration: 30 mM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei 10000 x g zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 ml hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 ml 0,2N NaOH gelöst, 450 ml werden mit 2 ml Szintillator und 25 ml 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem  $^{14}\text{C}$ -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der  $^3\text{H}$ -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

## 2. Antithrombotische Wirkung:

### Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

### Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".



Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC<sub>50</sub> bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC <sub>50</sub> [µM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC <sub>50</sub> [µM]
1	0.510	0.240
1 (1)	0.076	0.095
1 (13)	0.270	0.320
1 (30)	0.210	0.640
1 (5)	0.078	0.250
1 (23)	0.067	0.098
1 (19)	0.200	0.390
4	0.270	0.360
2 (15)	38	>10
3 (7)	0.270	0.110
2 (11)	33	0.420
4 (6)	13	0.280
4 (7)	18	0.100
4 (8)	0.170	0.120
4 (9)	4.700	0.160
4 (10)	0.590	0.091
4 (11)	19	0.110
4 (12)		0.290

- 36 -

4 (13)	0.310	0.130
3 (11)	0.630	0.980
22 (8)	0.027	0.100
24 (1)	0.012	0.094

Außerdem weisen die Verbindungen der Beispiele 4(6) bis 4(13) an Rhesus-Affen nach peroraler Gabe von 1 mg/kg hohe Plasmaspiegel der entsprechenden Säure (siehe Beispiel 1(23)) über einen Zeitraum von mehr als 8 Stunden auf.

Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach intravenöser Gabe von 200 mg/kg der erfindungsgemäßen Verbindung des Beispiels 1(23) an der Maus keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen Piperazinderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 mg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 mg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls

- 37 -

in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten,  $\alpha$ -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktivierter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:Beispiel I4-Amino-piperidin-1-yl-essigsäure-methylester-dihydrochlorida) 4-tert-Butyloxycarbonylamino-N-benzyl-piperidin

Zu einer Lösung von 50 g (0,26 Mol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin in 300 ml trockenem Dioxan tropft man unter Rühren und Kühlen mit Wasser eine Lösung von 60 g (0,276 Mol) Di-tert-Butyldi-carbonat in 150 ml trockenem Dioxan. Man rührt nach beendeter Zugabe 4 Stunden bei Raumtemperatur und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird mit wenig Ether und Petrolether verrieben, abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 70,6 g (92,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 114-115°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-tert-Butyloxycarbonylamino-piperidin

Eine Lösung von 5 g (0,017 Mol) 4-tert-Butyloxycarbonylamino-N-benzyl-piperidin in 50 ml Methanol wird mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert und über Palladium auf Kohle (10%ig) unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi bei Raumtemperatur erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Ether verrieben und der Festkörper abgesaugt.

Ausbeute: 3,3 g (95,7 % der Theorie),

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 200

R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-tert-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl-essigsäure-methylester

Eine Lösung von 3,0 g (0,013 Mol) 4-tert-Butyloxycarbonylamino-piperidin, 1,9 g (0,13 Mol) Bromessigsäure-methylester (1,2 ml) und 2,6 g (0,025 Mol) Triethylamin (3,4 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand zwischen Essig-

- 39 -

ester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 3,1 g (89,8 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 272$

$R_f$ -Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 4-Aminopiperidin-1-yl-essigsäure-methylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,1 g (0,011 Mol) 4-tert. Butyloxycarbonyl-amino-piperidinessigsäure-methylester in 30 ml Methanol wird mit 30 ml etherischer Salzsäure angesäuert und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, verreibt den Rückstand mit Ether und saugt den Festkörper ab.

Ausbeute: 2,4 g (100 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 140$

$R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel II

3-(4-Piperidinyl)-propionsäure-methylester

a) 3-(4-Piperidinyl)-propionsäure

50 g (0,335 Mol) 3-(4-Pyridyl)-acrylsäure werden in 800 ml 50%iger Essigsäure unter Zusatz von 10 g Platindioxid als Katalysator bei Raumtemperatur und unter 50 psi Wasserstoffdruck bis zur beendeten Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird im Vakuum zur Trockne eingengt und der verbleibende Rückstand aus wenig Methanol nach Zusatz von Ether kristallisiert.

Ausbeute: 47 g (89,2 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 157$

b) 3-(4-Piperidinyl)-propionsäure-methylester

500 ml Methanol werden bei -20°C langsam und unter Rühren mit 46,7 g (0,39 Mol) Thionylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe rührt man weitere 20 Minuten und gibt anschließend, ebenfalls bei -20°C, langsam 56,1 g (0,357 Mol) 3-(4-Piperidinyl)-propionsäure zu. Man rührt eine weitere Stunde bei -20°C und

läßt anschließend unter weiterem Rühren über Nacht die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Die so erhaltene klare Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 57 g (77,2 % der Theorie)

Massenspektrum:  $M^+ = 171$

#### Beispiel III

N-[4-Nitrophenyloxycarbonyl]-3-(4-piperidiny1)-propionsäuremethylester

Zu einer Lösung von 4,75 g (0,0229 Mol) 3-(4-Piperidiny1)-propionsäuremethylester und 4,93 g (0,0229 Mol) Chlorameisensäure-p-nitrophenylester in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei 0°C und unter Rühren 8 ml (0,0573 Mol) Triethylamin und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschließend erhitzt man während 4 Stunden auf Raumtemperatur und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 9 g Öl, das als Verunreinigung 4-Nitrophenol enthält.

Massenspektrum:  $M^+ = 336$

$R_f$ -Wert: 0,93 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

#### Beispiel IV

N-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-4-(4-piperidiny1)-buttersäuremethylester

Hergestellt aus 4-(4-Piperidiny1)-buttersäuremethylesterhydrochlorid, Chlorameisensäure-p-nitrophenylester und N-Ethyl-diisopropylamin analog Beispiel III.

Öl, das langsam kristallisiert.

$R_f$ -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel V

N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidiny1)- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid

a) N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 50 g (0,263 Mol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin und 28,5 ml (0,263 Mol) Acrylsäure-ethylester in 300 ml Methanol wird 4 Stunden lang auf Rückfluß-Temperatur erhitzt. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in Aceton, säuert mit etherischer Salzsäure bis pH 3 an und engt erneut unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton verrieben. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 48,7 g (50,2 % der Theorie), Schmelzpunkt: 172-180°C (Zers.)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]-N-tert.-butyloxycarbonyl- $\beta$ -alaninmethylester-hydrochlorid

Eine Lösung aus 25 g (0,0716 Mol) N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid, 15,8 g (0,072 Mol) Di-tert.-butyldicarbonat und 20 ml (0,138 Mol) Triethylamin in 100 ml Dioxan und 100 ml Wasser wird während 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in Ethanol gelöst und mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert. Man engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein, verrührt den Rückstand mit Aceton und saugt den Festkörper ab. Ausbeute: 24,1 g (81,5 % der Theorie), Schmelzpunkt: 196-197°C (Zers.)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) N-tert. Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidiny)- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid

24 g (0,05 Mol) N-[1-Benzyl-4-piperidiny]-N-tert. butyloxycarbonyl- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid werden in 900 ml Methanol bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi über Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 20,4 g Öl,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

#### Beispiel V'

N-tert. Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidiny)-glycin-methylester-hydrochlorid

a) N-[1-Benzyl-4-piperidiny]-glycin-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-Amino-1-benzyl-piperidin, Bromessigsäure-methylester und N-Ethyl-diisopropylamin.

b) N-[1-Benzyl-4-piperidiny]-N-tert. butyloxycarbonyl-glycin-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidiny]-glycin-methylester-hydrochlorid, Di-tert. butyldicarbonat und Triethylamin.

c) N-tert. Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidiny)-glycinmethylester-hydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidiny]glycin-methylester-hydrochlorid durch erschöpfendes Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).



Beispiel VIIN-Methyl-N-(4-piperidiny1)-β-alaninmethylester-dihydrochlorida) N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]-N-methyl-β-alaninmethylester-dihydrochlorid

Eine Suspension von 28,3 g (0,026 Mol) N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]-β-alaninmethylester-dihydrochlorid, 2,7 g (0,09 Mol) Paraformaldehyd und 5,2 g (0,083 Mol) Natriumcyanoborhydrid in 100 ml Ethanol wird während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnt man mit Wasser und säuert mit 1n Salzsäure bis pH 2 an. Man extrahiert mit Essigester, macht die wässrige Phase mit verdünnter Natronlauge alkalisch und extrahiert erschöpfend mit Methylenchlorid. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid mit 3 % und mit 5 % Methanol als Elutionsmittel verwendet wird. Die vereinigten Eluate werden mit etherischer Salzsäure auf pH 3 angesäuert und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt und abgesaugt.

Ausbeute: 20,8 g (69,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 224-227°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

b) N-Methyl-N-(4-piperidiny1)-β-alaninmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt durch Hydrieren von N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]-N-methyl-β-alaninmethylester-dihydrochlorid mit Palladium auf Kohle (10%ig).

Ausbeute: 15,3 g (95,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 194-195°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel VII kann folgende Verbindung hergestellt werden:

- 44 -

(1) N-Methyl-N-(4-piperidiny1)-glycinmethylester-dihydrochlorid

a) N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]-N-methyl-glycinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]glycin-methylester-dihydrochlorid, Paraformaldehyd und Natriumcyanoborhydrid.

b) N-Methyl-N-(4-piperidiny1)-glycinmethylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidiny1]-N-methyl-glycin-methylester-dihydrochlorid durch erschöpfendes Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Beispiel VIII

N-Acetyl-N-(4-piperidiny1)- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid

a) N-Acetyl-N-[1-benzyl-4-piperidiny1]- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 25 g (0,0716 Mol) N-(1-Benzyl-4-piperidiny1)- $\beta$ -alanin-methylester-hydrochlorid, 20 ml (0,143 Mol) Triethylamin und 8,1 ml (0,0859 Mol) Acetanhydrid in 300 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit 2n Natronlauge auf pH 8 eingestellt und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid, das 3 % Methanol enthält, gereinigt. Die Eluate werden eingeengt, der Rückstand in Aceton gelöst, mit etherischer Salzsäure auf pH 6 angesäuert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton/Ether zur Kristallisation gebracht.  
Ausbeute: 19 g (74,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 138-140°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) N-Acetyl-N-(4-piperidiny)-β-alanin-methylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel Vc durch Hydrieren mit Palladium auf Kohle (10%ig).

Ausbeute: 13,2 g (93,2 % der Theorie),

Sehr hygroskopischer Festkörper

Massenspektrum:  $M^+ = 228$

$R_f$ -Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel IX

N-Acetyl-N-(4-piperidiny)-glycin-methylester-hydrochlorid

a) N-Acetyl-N-[1-benzyl-4-piperidiny]-glycin-methylester-hydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidiny]glycin-methylester-hydrochlorid und Acetanhydrid.

b) N-Acetyl-N-(4-piperidiny)-glycin-methylester-hydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[1-benzyl-4-piperidiny]glycin-methylester-hydrochlorid durch erschöpfendes Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Beispiel X

3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidiny]-piperazin-1-yl]propionsäure-dihydrochlorid

a) 3-[4-(1-Benzyl)-piperazin-1-yl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-piperazin und Acrylsäure-methylester analog Beispiel Va.

Ausbeute: 14,7 g (71,5 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 262$

$R_f$ -Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

- 46 -

b) 3-(4-(1-Benzyl)-piperazin-1-yl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus 3-(4-(1-Benzyl)-piperazin-1-yl)propionsäure-methylester-dihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel Vc.

Ausbeute: 10,5 g (99 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 172$

$R_f$ -Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

c) 3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propionsäure-methylester

Zu einer Lösung von 1,9 g (0,01 Mol) N-Benzyl-4-piperidon (1,9 ml) und 2,5 g (0,01 Mol) 3-(Piperazin-1-yl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid in 200 ml Methanol gibt man ca. 4 g Molsieb 3 Å. Man versetzt mit 1,2 g (0,03 Mol) Natriumcyanoborhydrid und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Danach saugt man das Molsieb ab und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Lösung wird getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol = 20:1 und Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet werden.

Ausbeute: 2 g Öl (57,7 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

d) 3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propionsäure-methylester und halbkonzentrierter Salzsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 2,2 g (94,0 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 331$

$R_f$ -Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,1)

- 47 -

Beispiel XI4-[4-[(1-Benzyl)-piperidinyl]piperazin-1-yl]essigsäurea) 4-Benzyl-piperazin-1-yl-essigsäure-methylester

Eine Lösung von 6 g (0,034 Mol) N-Benzyl-piperazin (6 ml), 5,2 g (0,034 Mol) Bromessigsäure-methylester (3,3 ml) und 3,5 g (0,034 Mol) Triethylamin (4,8 ml) in 100 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid, das 2 % Methanol enthält).

Ausbeute: 7 g Öl (82,8 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

b) Piperazinoessigsäure-methylester-dihydrochlorid

7 g (0,028 Mol) (4-Benzyl-piperazin-1-yl)-essigsäure-methylester werden in 100 ml Methanol, das 1 ml etherische Salzsäure enthält, über Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme und Entfernung des Katalysators engt man zur Trockne ein.

Ausbeute: 4,5 g amorpher Feststoff (100 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

c) 4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazinoessigsäure-methylester

Eine Lösung von 4,5 g (0,028 Mol) Piperazinoessigsäure-methylester-dihydrochlorid und 5,4 g (0,028 Mol) N-Benzyl-4-piperidon (5,3 ml) in 100 ml trockenem Methanol wird mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert. Unter Rühren und bei Raumtemperatur gibt man in diese Lösung 1,3 g (0,028 Mol) Natriumcyanoborhydrid und ca. 4 g Molsieb 3 Å und setzt das Rühren über Nacht fort. Nach Abfiltrieren des Molsiebs wird die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die vereinigten organischen

- 48 -

Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 30:1:0,1).  
Ausbeute: 6,4 g (81,2 % der Theorie),  
Massenspektrum:  $M^+ = 331$   
 $R_f$ -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

d) 4-[4-[(1-Benzyl)-piperidinyl]piperazin-1-yl]essigsäure  
Zu einer Lösung von 3,1 g (0,0094 Mol) 4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]piperazinoessigsäure-methylester in 30 ml Tetrahydrofuran und 35 ml Wasser gibt man 2 g (0,047 Mol) Lithiumhydroxid und rührt während 6 Stunden bei Raumtemperatur. Danach fügt man 2,5 g (0,047 Mol) Ammonchlorid zu und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird 2 mal mit absolutem Ethanol extrahiert. Die vereinigten Ethanol-Extrakte werden unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,1).  
Ausbeute: 2 g (67,4 % der Theorie),  
Massenspektrum:  $M^+ = 317$   
 $R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

### Beispiel XII

N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin

a) 1-Benzyl-4-[4-(1-tert. butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin

Hergestellt aus N-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidon, N-Benzyl-piperazin und Natriumcyanoborhydrid analog Beispiel XIc.  
Ausbeute: 4,8 g (83,1 % der Theorie),  
 $R_f$ -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 49 -

b) N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin  
Hergestellt aus 1-Benzyl-4-[4-(1-tert. butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin durch Hydrieren mit Palladiumdihydroxid auf Kohle als Katalysator analog Beispiel 3.  
Ausbeute: 3,0 g (83,3 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel VIII

[4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]-malonsäure

a) [4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]malonsäureethylester

Eine Lösung von 2,8 g (0,0104 Mol) N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin, 1,8 g (0,0104 Mol) Malonsäuremonoethylester-Kaliumsalz, 3,3 g (0,0104 Mol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 1,4 g (0,0104 Mol) 1-Hydroxy-1-H-benzotriazol und 1 g (0,01 Mol) N-Methyl-morpholin in 100 ml trockenem Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Methylenchlorid, das 2 % bzw. 4 % Methanol enthält).

Ausbeute: 1,5 g (37,1 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) [4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]malonsäure

Eine Lösung von 1,5 g (0,039 Mol) [4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]malonsäure-ethylester in 50 ml Methanol wird mit 5 ml einer in Natronlauge (0,042 Mol) versetzt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach gibt man 5 ml einer in Salzsäure zu und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird 3 mal mit absolutem Ethanol versetzt und unter Vakuum eingengt. Anschließend verrührt man mit einer Mischung aus abso-

- 50 -

lutem Ethanol und Methylenchlorid (1:1), saugt die ungelösten anorganischen Salze ab und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1,2 g schaumige Substanz (87,4 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

#### Beispiel XIV

[4-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidin

a) N-Benzyl-[4-[4-(4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidin

Hergestellt aus 4-Amino-N-benzyl-piperidin, N-[4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidiny1]-piperazin, N,N'-Carbonyldiimidazol und Imidazol analog Beispiel 6.

Ausbeute: 5,7 g (63,8 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidin

Hergestellt aus N-Benzyl-[4-[4-(4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidin durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle analog Beispiel 3.

Ausbeute: 4,3 g (92,6 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

#### Beispiel XV

4-(4-Piperidiny1)-buttersäuremethylester-hydrochlorid

a) 2-[2-(4-Pyridyl)-ethyl]malonsäure-diethylester-hydrochlorid

In 180 ml absolutem Ethanol löst man 13,4 g (0,583 Mol) Natrium und gibt zu der so entstandenen Lösung portionsweise 204 ml (1,35 Mol) Malonsäure-diethylester, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Diesen Niederschlag bringt man durch Er-



- 51 -

wärmen auf 30-40°C und Verdünnen mit absolutem Ethanol in Lösung und tropft innerhalb von 1,5 Stunden unter Rühren eine Lösung von 63 ml (0,583 Mol) 4-Vinylpyridin in 120 ml absolutem Ethanol zu. Nach beendeter Zugabe erhitzt man während 3 Stunden auf Rückflußtemperatur, engt anschließend auf ein kleines Volumen ein und verdünnt mit 450 ml halbkonzentrierter Salzsäure. Man extrahiert zweimal mit Ether, um überschüssigen Malonsäure-diethylester zu entfernen, stellt die wäßrige Phase mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert erschöpfend mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird. Der ölige Rückstand (79,6 g = 50,8 % der Theorie) wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure bis pH 3,5 angesäuert und eingeengt. Der Rückstand kristallisiert über Nacht, wird mit Aceton/Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 65 g (37 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 2-[2-(4-Piperidiny1)-ethyl]malonsäure-diethylester-hydrochlorid

64,5 g (0,21 Mol) 2-[2-(4-Pyridyl)-ethyl]malonsäure-diethylester-hydrochlorid werden in 400 ml absoluten Ethanol bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 50 psi über Platindioxid als Katalysator erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird die verbleibende Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton zur Kristallisation gebracht und abgesaugt.

Ausbeute: 62,6 g (95,5 % der Theorie) sehr hygroskopischer Kristalle, die an der Luft zerfließen,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-(4-Piperidiny1)-buttersäure-hydrochlorid

Eine Lösung von 62 g (0,201 Mol) 2-[2-(4-Piperidiny1)-ethyl]-malonsäure-diethylester-hydrochlorid in 600 ml konzentrierter Salzsäure wird während 24 Stunden auf Rückflußtemperatur er-

hitzt und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt und eingeengt. Diese Operation wird noch dreimal wiederholt.

Ausbeute: 44,3 g farblose Kristalle, die noch etwas Toluol enthalten,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 4-(4-Piperidinyll)-buttersäure-methylester-hydrochlorid

In 800 ml Methanol werden unter Rühren bei -10°C langsam 18 ml (0,242 Mol) Thionylchlorid eingetropft. Anschließend tropft man bei gleicher Temperatur eine Lösung von 44,3 g (0,201 Mol) 4-(4-Piperidinyll)-buttersäure-hydrochlorid in 100 ml Methanol zu, rührt über Nacht bei Raumtemperatur weiter und engt dann unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird zwischen 50%iger Kaliumcarbonat-Lösung und Ether verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton verrieben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt.

Auswaage: 35,5 g (88,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 99-105°C (Zers.)

Beispiel XVI

4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid

a) N-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Zu einer Lösung von 10 g (0,05 Mol) N-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinol in 100 ml trockenen Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren 2,3 g (0,05 Mol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) und rührt weitere 2 Stunden. Anschließend tropft man unter weiterem Rühren 7,6 g (0,05 Mol) Bromessigsäure-methylester (5 ml) zu und rührt über Nacht weiter. Das nicht umgesetzte Natriumhydrid wird durch Zugabe von Wasser zerstört. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die vereinigten Essigester-Extrakte

und engt diese unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält).

Ausbeute: 4,9 g (36,1 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 273$

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

b) 4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 4,9 g (0,018 Mol) N-tert. Butyloxycarbonyl-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester in 10 ml Methanol wird mit 30 ml etherische Salzsäure versetzt und während 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ether und saugt den Festkörper ab.

Ausbeute: 3,1 g farbloser Festkörper (82,5 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 173$

$R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XVII

$\alpha$ -Brom-4-methoxycarbonylmethyloxy-acetophenon

a) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-acetophenon

Zu einer Lösung von 8 g (0,06 Mol) 4-Hydroxy-acetophenon in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man 9 g (0,06 Mol) Bromessigsäure-methylester (5,6 ml) und 8 g (0,06 Mol) Kaliumcarbonat. Man erhitzt 5 Stunden lang auf Rückfluß-Temperatur und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 8,6 g amorpher Festkörper (70,3 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 208$

$R_f$ -Wert: 0,45 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

b)  $\alpha$ -Brom-4-methoxycarbonylmethyloxy-acetophenon

Zu einer Lösung von 2 g (0,0096 Mol) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-acetophenon in 40 ml Ether und 10 ml Dioxan tropft man unter Rühren und bei Raumtemperatur eine Suspension von 0,0106 Mol Bromdioxan (hergestellt aus 1,7 g Brom und 8 ml Dioxan) in Dioxan. Nach beendeter Zugabe rührt man weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur und engt anschließend unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1,3 g Rohprodukt,

$R_f$ -Wert: 0,60 Doppelfleck (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Analog Beispiel XVII kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 4-( $\alpha$ -Brom-acetyl)-phenyllessigsäuremethylester

Hergestellt aus 4-Acetyl-phenyllessigsäuremethylester und Bromdioxan.

Beispiel XVIII3-Methoxycarbonylmethyloxy-anilina) 3-Methoxycarbonylmethyloxy-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 9 g (0,065 Mol) m-Nitrophenol in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man 8,8 g (0,065 Mol) Kaliumcarbonat und rührt 1/2 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 10,9 g (0,07 Mol) Bromessigsäure-methylester (6,7 ml) zu und erhitzt 5 Stunden lang auf 80°C. Anschließend engt man die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und Wasser. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 9,2 g (67,3 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b) 3-Methoxycarbonylmethyloxy-anilin

9,2 g (0,046 Mol) 3-Methoxycarbonylmethoxy-nitrobenzol werden in Methanol über 1,5 g Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 50 psi und bei Raumtemperatur erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird die Lösung eingengt.

Ausbeute: 7,0 g Öl (88,7 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Beispiel XIX4-Methoxycarbonylmethyloxy-anilina) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-Nitrophenol, Bromessigsäure-methylester und Cäsiumcarbonat analog Beispiel XVIIIa.

Ausbeute: 10,4 g (91,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 86-88°C

b) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-anilin

Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyloxy-nitrobenzol durch Hydrieren über Raney-Nickel analog Beispiel XVIIIb.

Ausbeute: 9,5 g Harz (98,4 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XX3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 15 g (0,0991 Mol) 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure in 100 ml Methanol wird unter Rühren und Kühlen mit Methanol/Eis tropfenweise mit 12,96 g (0,11 Mol) Thionylchlorid (7,93 ml) versetzt. Nach beendeter Zugabe rührt man weitere 30 Minuten unter Kühlung und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Ether.

Ausbeute: 16,8 g (85,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-167°C

Beispiel XXI4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-piperidin-trifluoracetata) 4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-N-tert.butyloxycarbonyl-piperidin

Zu einer Lösung von 10 g (0,0497 Mol) N-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinol in 20 ml Dioxan gibt man 0,3 g (0,0027 Mol) Kalium-tert.butylat und anschließend tropfenweise und unter Rühren 13,5 ml (0,124 Mol) Acrylsäure-ethylester und erhitzt während 7 Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird unter Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 10:3).

Ausbeute: 4,5 g Öl (30 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-piperidin-trifluoracetat

4,5 g (0,015 Mol) 4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-N-tert.butyloxycarbonyl-piperidin werden in einer Mischung aus 30 ml Methylenchlorid und 20 ml Trifluoressigsäure 4 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und erhält 4,5 g eines farblosen Öls.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXII4-Amino-1,2-phenylendioxy-diessigsäuredimethylester-hydrochlorida) 4-Nitro-1,2-phenylendioxy-diessigsäuredimethylester

Eine Lösung von 10 g (0,0645 Mol) 4-Nitrobenzkatechin, 12,8 ml (0,135 Mol) Bromessigsäuredimethylester und 18,7 g (0,135 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wird während 5 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand

- 57 -

zwischen Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase wird getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 11,4 g (59 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,90 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b) 4-Amino-1,2-phenylendioxy-diessigsäuredimethylester-hydrochlorid

11,4 g (0,0381 Mol) 4-Nitro-1,2-phenylendioxy-diessigsäuredimethylester werden in 160 ml Methanol und 40 ml 1N Salzsäure bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 50 psi über Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird die verbleibende Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 10,6 g (93,9 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXIII

3-(4-Amino-phenyloxy)-propionsäureethylester-hydrochlorid

a) 3-(4-Nitro-phenyloxy)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 10 g (0,0719 Mol) p-Nitrophenol, 2 ml Triton B und 20 ml (0,1797 Mol) Acrylsäuremethylester wird 20 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt und anschließend unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigester verteilt. Anschließend wird die organische Phase getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel dient. Der verbleibende Rückstand wird mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Schmelzpunkt: 50-53°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b) 3-(4-Amino-phenyloxy)-propionsäureethylester-hydrochlorid  
Hergestellt aus 3-(4-Nitro-phenyloxy)-propionsäureethylester durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel XXIb, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

#### Beispiel XXIV

4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäure

a) 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäurebenzylester  
Eine Mischung aus 10 g (0,0438 Mol) 4-Hydroxy-benzoesäurebenzylester, 12 ml (0,1095 Mol) Acrylsäuremethylester und 2 ml Triton B wird während 20 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel verwendet wird. Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,85 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäure  
Hergestellt aus 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäurebenzylester durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel XXIb, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.  
Schmelzpunkt: 141-143°C,  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

#### Beispiel XXV

4-[[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyll]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-anilin

a) 4-[[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyll]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-tert.-butyloxycarbonyl-anilin  
Hergestellt aus 4-tert.-Butyloxycarbonylamino-benzoesäure, (4-(1-Benzyl)-piperidinyll)-piperazin-dihydrochlorid, Tri-



ethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.  
Schmelzpunkt: 270-276°C (Zers.)

b) 4-[[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-anilin

Hergestellt aus 4-[[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-tert.butyloxycarbonyl-anilin und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2. Schaum.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXVI

3-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-anilin

a) 3-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 3-Nitro-benzoesäure, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa. Gelber Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-anilin

Hergestellt aus 3-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-nitrobenzol durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel XXIIb. Schaum.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,5)

Beispiel XXVII

3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäure

a) 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäurebenzylester

Hergestellt aus 3-Hydroxy-benzoesäurebenzylester, Acrylsäure-ethylester und Triton B analog Beispiel 8.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,90 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäure

Hergestellt aus 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoesäurebenzylester durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel XXIIb, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.

Schmelzpunkt: 88-90°C

Beispiel XXVIII

3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidiny]-propionsäure-hydrochlorid

a) 3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidiny]-propionsäure-tert.-butylester

Hergestellt aus 4-Piperidiny-essigsäuremethylester-hydrochlorid, Acrylsäure-tert.butylester und Triton B analog Beispiel 8.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[[4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidiny]-propionsäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[[4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidiny]-propionsäure-tert.butylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXIX

3-[4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-propionsäure

a) 3-[4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-propionsäureethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, Acrylsäureethylester und Triton B analog Beispiel 8.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-propionsäure

Hergestellt aus 3-[4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-propionsäureethylester und in Natronlauge analog Beispiel XIIIb.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXX

[4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

a) 4-trans-(N-tert. Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 2,5 g (0,013 Mol) N-tert. Butyloxycarbonyl-L-alanin und 3,9 ml (0,028 Mol) Triethylamin in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man bei -50°C unter Rühren 1,8 ml (0,0145 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt eine Stunde lang bei Raumtemperatur weiter. Anschließend gibt man 2,6 g (0,013 Mol) 4-Amino-cyclohexancarbonsäuremethylester-hydrochlorid zu und läßt über Nacht stehen. Nach Einengen und Verteilen des Rückstandes zwischen Wasser und Essigester wird die organische Phase getrocknet und erneut zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Ether/Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 3,47 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 136-137°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-trans-(L-Alanyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester-trifluoacetat

Hergestellt aus 3,4 g (0,01 Mol) 4-trans-(tert. Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

Ausbeute: 6 g öliges Rohprodukt.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-trans-[2S-(4-(1-Benzyl-piperaziny))]-propionylamino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Eine Lösung des rohen Rückstandes aus Beispiel XXXb

(0,01 Mol), 14 ml (0,08 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin und 2,8 g (0,01 Mol) N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid in 40 ml Ethanol wird während 20 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend wird die Lösung unter reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Der nach Trocknen und Einengen verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 8 % Methanol und 0,8 % konz. Ammoniak enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,1 g öliges Produkt (52,1 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 4-trans-[2S-(4-Piperaziny)]-propionylamino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von 2,05 g (0,0053 Mol) 4-trans-[2S-(4-(1-Benzyl-piperaziny))]-propionylamino-cyclohexancarbonsäuremethylester mit Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 3.

Ausbeute: 1,4 g (88,8 % der Theorie) eines öligen Produktes,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXX

4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]-  
amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

a) 4-trans-(N-tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-amino-  
cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt aus N-tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosin,  
4-Amino-cyclohexancarbonsäuremethylester-hydrochlorid, Chlor-  
ameisensäureisobutylester und Triethylamin analog Beispiel  
XXXa.

Schmelzpunkt: 151-153°C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-trans-(O-Methyl-L-tyrosyl)-amino-cyclohexancarbonsäure-  
methylester-trifluoracetat

Hergestellt aus 4-trans-(N-tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-  
L-tyrosyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester und 50%iger  
Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-trans-[2S-(1-Benzyl-piperazin-4-yl)-3-(4-methoxy-phenyl)-  
propionyl]-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt aus 4-trans-[(O-Methyl-L-tyrosyl)-amino]-cyclo-  
hexancarbonsäuremethylester-trifluoracetat, N-Ethyl-diisopro-  
pylamin und N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid  
analog Beispiel XXXc.

Schmelzpunkt:

R<sub>f</sub>-Wert:

d) 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-  
amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von 4-trans-  
[2S-(4-(1-Benzylpiperazinyl))-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-  
amino]-cyclohexancarbonsäuremethylester mit Palladium auf  
Kohle (10%ig) analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt:

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel XXXII

N-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

a) N-(tert-Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-tert-Butyloxy-L-alanin, 4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid, Chlorameisensäure-isobutylester und Triethylamin analog Beispiel XXXa.

b) N-(L-Alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trifluoracetat

Hergestellt aus N-(tert-Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

c) N-[2S-(4-(1-Benzyl-piperazinyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-(L-Alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trifluoracetat, N-Ethyl-diisopropylamin und N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid analog Beispiel XXXc.

d) N-[2S-(4-Piperazinyl)propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von N-[2S-(4-(1-Benzyl-piperazinyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester mit Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 3.

- 55 -

Beispiel XXXVII

N-[2S-(4-Piperaziny1)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

a) N-(tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosin, 4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid, Chlorameisensäureisobutylester mit Triethylamin analog Beispiel XXXa.

b) N-(O-Methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trifluoracetat

Hergestellt aus N-(tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

c) N-[2S-(4-(1-Benzyl-piperaziny1))-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-(O-Methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trifluoracetat, N-Ethyl-diisopropylamin und N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid analog Beispiel XXXa.

d) N-[2S-(4-Piperaziny1)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von N-[2S-(4-Piperaziny1)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester mit Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 3.

Beispiel XXXIV

[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäure

a) [4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäuremethylester

Zu einer Suspension aus 5 g (16,3 mMol) 4-(1-tert. Butyloxy-carbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid und 4,6 ml (32,7 mMol) Triethylamin in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren und Kühlen mit Eis 2 g (16,3 mMol) Oxalsäuremethylester-chlorid. Anschließend rührt man weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft unter reduziertem Druck zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Essigster. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 5,8 g Öl (99,8 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäure

Zu einer Lösung von 5,8 g (16,3 mMol) [4-(4-(1-tert. Butyloxy-carbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäuremethylester in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man 49 ml einer 1N Natronlauge und rührt 3 Stunden lang bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man 49 ml einer 1N Salzsäure zu und engt unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol versetzt und erneut zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,0 g (53,9 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 341



Beispiel XXXV4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylelessigsäurea) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylelessigsäurebenzylester

Zu einer Suspension von 8,4 g (0,035 Mol) 4-Hydroxy-phenylelessigsäurebenzylester und 4,8 g (0,035 Mol) getrocknetem Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid gibt man nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur langsam 5,3 g (0,038 Mol) Bromessigsäuremethylester und erhitzt anschließend unter weiterem Rühren während 5 Stunden auf 80°C. Hiernach wird über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Man filtriert vom Festkörper ab und engt die Mutterlauge unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 7,9 g amorpher Festkörper (72,9 % der Theorie)

b) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylelessigsäure

7,8 g (0,025 Mol) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylelessigsäurebenzylester werden in 150 ml Methanol in Gegenwart von 8 g Palladiumhydroxid auf Kohle bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach Entfernen des Katalysators wird die Mutterlauge unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Es verbleiben 4,7 g (89,5 % der Theorie) eines harzigen Rohproduktes.

Beispiel XXXVI1-Jod-2-(4-methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethana) 2-(4-Methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethanol

Hergestellt aus 2-(4-Hydroxyphenyl)-ethanol, Kaliumcarbonat und Bromessigsäuremethylester analog Beispiel XXXVa.

b) 1-Jod-2-(4-methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethan

Zu einer Lösung von 4,16 g (19,6 mMol) 2-(4-Methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethanol, 5,7 g (21,6 mMol) Triphenylphosphin und 1,84 g (29,3 mMol) Imidazol in 200 ml Toluol gibt man un-

- 58 -

ter Rühren bei Raumtemperatur 5,5 g (21,6 mMol) Jod und rührt während einer Stunde bei Raumtemperatur weiter. Es scheidet sich ein Niederschlag aus, der abgesaugt und verworfen wird. Die Mutterlauge wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt und mit Petrolether erhitzt. Das ausgefallene Triphenyloxid wird abgesaugt und die Mutterlauge wieder zur Trockne eingengt. Es verbleibt ein rohes Öl.  
Ausbeute: 2,8 g (55 % der Theorie).

#### Beispiel XXXVII

N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamincyclohexyl]-amin

##### a) 4-trans-Benzylloxycarbonylamincyclohexyl-isocyanat

Zu einer Lösung von 3 g (10,8 mMol) 4-trans-Benzylloxycarbonylamincyclohexyl-carbonsäure und 1,1 g (10,8 mMol) Triethylamin in 30 ml Dioxan gibt man 2,9 g (10,8 mMol) Diphenylphosphorylazid und erhitzt während 5 Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt (3,1 g) wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

##### b) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamincyclohexyl]-benzyloxycarbonylamin

Eine Lösung von 3 g (10,8 mMol) rohem 4-trans-Benzylloxycarbonylamincyclohexyl-isocyanat, 3,3 g (10,8 mMol) [4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid und 1,1 g (10,8 mMol) Triethylamin in 10 ml Dioxan wird 60 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 4,1 g (69 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 69 -

c) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyl]-amin

4,1 g (7,5 mMol) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyl]-benzyloxycarbonylamin werden in 100 ml Methanol über Palladium auf Kohle (10%ig) erschöpfend hydriert.

3,3 g amorpher Festkörper (100 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

d) N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyl]-amin

3,3 g (8,1 mMol) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyl]-amin werden zusammen mit 0,9 g (8,1 mMol) Benzaldehyd in 100 ml Methanol über Raney-Nickel bei 50°C und 50 psi Wasserstoff-Druck erschöpfend hydriert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 100:4,5:0,45 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,1 g (52,2 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

#### Beispiel XXXVIII

#### 2-(4-Isocyanato-phenoxy)-essigsäurebutylester

240 ml (0,462 mMol) einer 1,93 molaren Lösung von Phosgen in Toluol werden unter Kühlen und Rühren bei 0°C langsam mit einer Lösung von 40 g (0,154 mMol) 2-(4-Aminophenoxy)essigsäurebenzylester in 450 ml Toluol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung abgebrochen und die Reaktionslösung in einem Ölbad am Rückfluß erhitzt. Nach 3,5 Stunden wird das Ölbad abgeschaltet und die Lösung über Nacht nachgerührt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur kommt. Danach wird im Vakuum das Toluol abdestilliert.

Ausbeute: 43,7 g rohes Öl (100 % der Theorie).

Beispiel XXXIX2-(4-Aminophenoxy)-essigsäurebenzylestera) 2-(4-Nitrophenoxy)-essigsäurebenzylester

27,6 g (0,2 Mol) 4-Nitrophenol werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 27,6 g (0,2 Mol) getrocknetem Kaliumcarbonat 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden unter Rühren 50,4 g (0,22 Mol = 34,9 ml) Bromessigsäurebenzylester zugetropft, um dann die Suspension 5 Stunden auf 80°C (Ölbadtemperatur) zu erhitzen. Das Ölbad wird dann abgeschaltet und die Suspension weitere 15 Stunden gerührt, wobei das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur kommt. Die ungelösten anorganischen Salze werden abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und nach zweimaligem Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das angefallene Produkt wird in Ether suspendiert und abgesaugt. Ausbeute: 55,4 g (96,4 % der Theorie).

b) 2-(4-Aminophenoxy)-essigsäurebenzylester

27,0 g (0,094 mMol) 2-(4-Nitrophenoxy)-essigsäurebenzylester werden in 1200 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 5 g Rhodium auf Kohle mit Wasserstoff bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Nach ca. 2 Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet und nach Absaugen des Katalysators wird die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in ca. 300 ml Methylenchlorid suspendiert und nach Filtration zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 19,9 g Öl (82,3 % der Theorie).

- 71 -

Beispiel VIN-(1-Benzyl-3-pyrrolidiny1)-piperazin-dihydrochlorida) N-(1-Benzyl-3-pyrrolidiny1)-N-ethoxycarbonyl-piperazin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 9,4 g 1-Benzyl-3-pyrrolidinon, 8,8 g Piperazin-N-carbonsäureethylester und 3,0 ml Eisessig in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man portionsweise 14,5 g Natriumtriacetoxaborhydrid. Die Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Natriumcarbonat-Lösung zu und extrahiert die wässrige Phase mit Essigester. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Zugabe von wenig Methanol wird mit etherischer Salzsäure ein pH-Wert von 3 eingestellt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 15,4 g (87 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) N-(1-Benzyl-3-pyrrolidiny1)-piperazin-dihydrochlorid

Eine Lösung von 21,4 g N-(1-Benzyl-3-pyrrolidiny1)-N-ethoxycarbonyl-piperazin-hydrochlorid in 200 ml konzentrierter Salzsäure wird im Autoklav 8 Stunden auf 130°C erwärmt. Die Lösung wird über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 16,5 g (91 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

Beispiel XI1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäurea) 1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäurebenzylester

Eine Lösung von 2,2 g 4-Piperidinyi-carbonsäurebenzylester, 1,95 g 4-Brombuttersäure-ethylester und 2,22 g Triethylamin in 25 ml Chloroform wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Es werden 0,5 ml 4-Brombuttersäureethylester zugegeben und weitere 3 Stunden erhitzt. Die Reaktionslösung wird zwischen Methylenchlorid und 0,5 M Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 2,7 g (81 % der Theorie) eines Öls,  $R_f$ -Wert: 0,14 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:2)

b) 1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäure

Eine Lösung von 2,7 g 1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäurebenzylester in 40 ml Ethanol wird in Gegenwart von 0,4 g Palladium auf Kohle bei einem Druck von 50 psi bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 1,7 g (85 % der Theorie),  $R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 4:1:0.2)

Beispiel XII4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidina) 4-[2-(Benzyloxycarbonyl)-ethyl]-piperidin

9,7 g 4-(2-Carboxyethyl)-piperidin-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 240-250 C°, hergestellt durch Hydrierung von 3-(4-Pyridyl)-

- 73 -

acrylsäure in Eisessig in Gegenwart von Platinoxid und anschließender Behandlung mit Salzsäure), 30 ml Benzylalkohol, 3 g p-Toluolsulfonsäure und 50 ml Toluol werden 1,5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt. Zum Rückstand gibt man 50 ml Eiswasser und extrahiert mit tert.-Butyl-methylether. Die wässrige Phase wird alkalisch gestellt und mit tert.-Butyl-methylether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft.

Ausbeute: 9,0 g (73 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:1)

b) 4-[2-(Benzyloxycarbonyl)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidin

Zu 9,0 g 4-[2-(Benzyloxycarbonyl)-ethyl]-piperidin und 5,2 g N-Ethyl-diisopropylamin in 70 ml Acetonitril werden unter Rühren im Eisbad 6,35 g Bromessigsäureethylester in 20 ml Acetonitril zugetropft und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand rasch zwischen tert.-Butyl-methylether, Eiswasser und 10 ml 2N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird mit Eiswasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft.

Ausbeute: 10,5 g (83 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,84 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:1)

c) 4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidin

10 g 4-[2-(Benzyloxycarbonyl)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidin werden in 150 ml Tetrahydrofuran 4 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi in Gegenwart von 1,3 g Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Diethylether und wenig Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 5,8 g (79 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 65-67°C

#### Beispiel XLIII

4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(cyclohexyloxycarbonyl)-methyl]-piperidin

Die Herstellung erfolgt analog den Beispielen XLIIa bis c. Anstelle des Bromessigsäureethylesters wird der Bromessigsäurecyclohexylester (Siedepunkt: 102 - 104°C bei 16 mbar, hergestellt durch Umsetzung von Bromessigsäurechlorid mit Cyclohexanol in Pyridin/Essigsäureethylester in Gegenwart einer katalytischen Menge von 4-Dimethylaminopyridin) eingesetzt.  
Schmelzpunkt: 85-88°C

#### Beispiel XLIV

trans-4-[[4-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexancarbonsäure

(a) trans-4-[[4-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexancarbonsäureethylester  
1,68 g N-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin, 1,0 g trans-4-Cyclohexandicarbonsäuremonoethylester, 1,93 g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und 1,5 g Triethylamin werden in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen 0,5N Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (20:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,1 g (95 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.87 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)



- 75 -

(b) trans-4-[[4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexancarbonsäure

Hergestellt aus trans-4-[[4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexancarbonsäureethylester durch Verseifung mit Lithiumhydroxid analog Beispiel 24.  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 424$

$R_f$ -Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

#### Beispiel XLV

1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[(piperidin-4-yl)-carbonyl]-piperazin-trihydrochlorid

(a) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[[1-(tert. butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]carbonyl]-piperazin

Hergestellt analog Beispiel XIIIa. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert.

$R_f$ -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

b) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[(piperidin-4-yl)-carbonyl]-piperazin-trihydrochlorid

Eine Suspension von 1,7 g 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[[1-(tert. butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-carbonyl]-piperazin in 20 ml Dioxan, 400 ml Methanol und 50 ml etherischer Salzsäure wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt soviel Wasser zu bis eine klare Lösung entsteht. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 1,3 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 326-330°C

Massenspektrum:  $M^+ = 370$

$R_f$ -Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Beispiel XLVI

[4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester

a) [4-(Aminocarbonyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butyl-  
ester

9,0 g Piperidin-4-carbonsäureamid, 11,3 g Bromessigsäure-tert.-butylester und 10,4 g Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton werden 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 15,0 g (88 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester

Zu 20 ml einer 1M Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 2,42 g [4-(Aminocarbonyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester in 30 ml Tetrahydrofuran und erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß. Man gibt 10 ml einer 1M Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran zu und refluxiert weitere 5 Stunden. Man gibt Wasser dazu und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die wässrige Phase wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0,25) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,95 g (42 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel XLVIT

[4-(Carboxymethyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester

a) [4-(tert.-Butyloxycarbonyl-methyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester

Zu einer Lösung von 5,0 g 4-Piperidyl-oxyessigsäure-tert.butylester und 3,9 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 40 ml Methanol gibt man bei 0°C 2,2 ml Bromessigsäuremethylester. Man rührt 10 Minuten bei 0°C und weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und das Rohprodukt mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (16:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 4,19 g (64 % der Theorie), .

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-(Carboxy-methyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester

Eine Lösung von 2,52 g [4-(tert.-Butyloxycarbonyl-methyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester in 10 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Methylenchlorid wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft. Zum Rückstand gibt man 8,3 ml 1N Salzsäure und dampft erneut ein. Nach der Zugabe von 40 ml Aceton fällt ein Niederschlag aus, der abgenutscht und getrocknet wird.

Ausbeute: 1,55 g (66 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

Beispiel XLVIII

1-(2-Amino-ethyl)-4-piperidin-carbonsäureethylester

a) 1-[2-(Dibenzylamino)-ethyl]-4-piperidin-carbonsäureethylester

Eine Lösung von 4,6 ml 4-Piperidin-carbonsäureethylester, 9,07 g N-(2-Chlor-ethyl)-dibenzylamin und 10,3 ml N-Ethyl-

- 78 -

diisopropylamin in 20 ml Methanol wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und das Rohprodukt mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (16:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.  
Ausbeute: 7,9 g (69 % der Theorie),  
 $R_f$ -Wert: 0,64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) 1-(2-Amino-ethyl)-4-piperidin-carbonsäureethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 7,9 g 1-[2-(Dibenzylamino)-ethyl]-4-piperidin-carbonsäureethylester in 100 ml Ethanol und 21 ml 1N Salzsäure wird mit Wasserstoff bei 50°C und einem Druck von 3 bar in Gegenwart von 1,0 g Palladium auf Kohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 3,5 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128-130°C

$R_f$ -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel II

trans-4-[N-(tert. Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäure

a) trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäuremethylester

Eine Lösung von 15,7 g trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure in 150 ml etherischer Salzsäure und 1000 ml absolutem Methanol wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 19,6 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 178-180°C

- 79 -

b) trans-4-[N-(Phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 10,4 g trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäuremethylester und 150 g Pyridin in 100 ml Tetrahydrofuran tropft man 9,7 g Benzolsulfonsäurechlorid und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der verbleibende Feststoff mehrmals mit Wasser verrührt und abgenutscht.

Ausbeute: 8,1 g (52% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

c) trans-4-[N-(tert. Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäure-methylester

Eine Suspension von 3,11 g trans-4-[N-(Phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäuremethylester, 1,95 g Bromessigsäure-tert.butylester und 4,0 g Kaliumcarbonat in 50 ml Aceton wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man gibt weitere 1,95 g Bromessigsäure-tert.butylester zu und erhitzt weitere 4 Stunden. Der Feststoff wird abgenutscht und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Essigester/Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan/Essigester (4:1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 3,9 g (91% der Theorie),

Schmelzpunkt: 119-121°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,32 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 4:1)

d) trans-4-[N-(tert. Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäure

Eine Lösung aus 2,13 g trans-4-[N-(tert. Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäuremethylester und 0,63 g Lithiumhydroxid-hydrat in 40 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 1M Salzsäure neutralisiert und das Tetrahydrofuran abgedampft. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet und einge-

dampft. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan/Essigester (1:2) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1,55 g (75% der Theorie),

Schmelzpunkt: 129-132°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:2)

#### Beispiel I

##### N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin

Hergestellt aus N-Methyl-piperid-4-on und N-Benzyl-piperazin durch reduktive Aminalkylierung mit Natriumcyanborhydrid in Methanol und anschließende Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle.

R<sub>F</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

#### Beispiel II

(1-(2-Carboxy-ethyl)-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.butylester

a) (1-Benzyl-4-hydroxy piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.-butylester

Zu 42 ml einer 1,5 molaren Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan in 75 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei -70°C 8,9 ml Essigsäure-tert.butylester. Man rührt 10 Minuten bei -70°C und tropft anschließend 9,4 ml N-Benzyl-piperid-4-on zu. Nach 30 Minuten bei -70°C wird das Kühlbad entfernt und bis zum Erreichen der Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionslösung wird in 100 ml Wasser gegossen und die erhaltene wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft.

Ausbeute: 16,1 g (quantitativ) Rohprodukt,

Schmelzpunkt: 56°C

- 81 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz Ammoniak = 9:1:0,1)

b) (4-Hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.butylester

Eine Lösung von 1,6 g (1-Benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.butylester in 20 ml Methanol wird mit Wasserstoff in Gegenwart von 0,3 g Palladium auf Kohle bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0,1 bis 4:1:0,25) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,98 g (88% der Theorie),

Schmelzpunkt: 97-99°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

c) [1-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus (4-Hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.butylester analog Beispiel 8.

Ausbeute: quantitativ,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

d) [1-(2-Carboxy-ethyl)-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus [1-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester analog Beispiel 22.

Ausbeute: quantitativ,

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 287

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

[4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]-amino]cyclohexancarbonsäure-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,22 g (0,00058 Mol) [4-trans-[3-[4-(Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]amino]cyclohexancarbonsäuremethylester in 20 ml halbkonzentrierter Salzsäure wird während 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton versetzt und erneut zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 0,21 g (82,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 286-288°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [3-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3-[4-trans-[4-[4-(Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 318-320°C

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 366

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(2) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonylamino]cyclohexancarbonsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-malonylamino]cyclohexancarbonsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 255-258°C



- 83 -

Massenspektrum:  $M^+ = 380$

$R_f$ -Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(3) 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidino-propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 281-283°C

Massenspektrum:  $M^+ = 335$

$R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(4) [4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Massenspektrum:  $M^+ = 353$

$R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

(5) N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]- $\beta$ -alanin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]- $\beta$ -alaninmethylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 282-284°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 367$

$R_f$ -Wert: 0,60 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(6) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 293-294°C (Zers.)

$R_f$ -Wert: 0,57 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

- 84 -

(7) N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-methylester-dihydrochlorid.  
Öl,

Massenspektrum:  $M^+ = 409$

$R_f$ -Wert: 0,70 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(8) N-Methyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-methylester-trihydrochlorid.

(9) N-[[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-(piperidin-4-yl)-carbonyl]-β-alanin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-(piperidin-4-yl)-carbonyl]-β-alanin-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 272-274°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 395$

$R_f$ -Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(10) N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-trihydrochlorid.

(11) N-Methyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-trihydrochlorid.

- 65 -

(12) N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-dihydrochlorid.

(13) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 296-298°C (Zers.)

R<sub>F</sub>-Wert: 0,45 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(14) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyl-oxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyl-oxyessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 368

R<sub>F</sub>-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(15) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyl-essigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyl-essigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 352

R<sub>F</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(16) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]piperazino-essigsäure-tetrahydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]piperazino-essigsäure-methylester-tetrahydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 354

(17) [4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]amino]-cyclohexancarbonsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]amino]cyclohexancarbonsäure-methylester-trihydrochlorid.  
Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $M^+ = 352$

$R_f$ -Wert: 0,85 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(18) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-trihydrochlorid.  
Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 367$

$R_f$ -Wert: 0,63 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(19) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]-essigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]essigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 265-270°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 362$

$R_f$ -Wert: 0,075 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(20) [3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 240-242°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 363$

$R_f$ -Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

- 87 -

(21) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenyliessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-phenyliessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

(22) 3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylpropionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 289-292°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 360$

$R_f$ -Wert: 0,80 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(23) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 263-265°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 362$

$R_f$ -Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(24) N-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexyl]glycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyl]glycin-methylester-trihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 368$

$R_f$ -Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(25) N-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexyl]sarkosin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyl]sarkosin-methylester-trihydrochlorid.

- 88 -

(26) N-Acetyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-  
carbonylamino-cyclohexyl]-glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyl]-glycin-methylester-dihydrochlorid.

(27) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-  
phenyl]-glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-phenyl]-glycin-methylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 362$

(28) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-  
phenyl]-sarkosin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-phenyl]-sarkosin-methylester-dihydrochlorid.

(29) N-Acetyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl-  
aminophenyl]-glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminophenyl]-glycin-methylester-dihydrochlorid.

(30) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-3-(piperi-  
din-4-yloxy)-propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 288-290°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 368$

$R_f$ -Wert: 0,65 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(31) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-  
cyclohexyloxy]-essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]-essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 290-296°C (Zers.)

- 89 -

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 369$

$R_f$ -Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(32) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-(piperidin-4-yloxy)-essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-(piperidin-4-yloxy)-essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

(33) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-(piperidin-4-yl)-carbonyl]glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-(piperidin-4-yl)-carbonyl]glycin-ethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 276-278°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 382$

$R_f$ -Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(34) N-Benzyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycin-methylester-dihydrochlorid.

(35) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-tert.butylester.

Schmelzpunkt: 290-296°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 369$

$R_f$ -Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(36) [3,4-[[4-Piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenylendioxy]diessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3,4-[[4-Piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylendioxy]diessigsäure-dimethylester-dihydrochlorid.

- 90 -

Schmelzpunkt: 70-80°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 435$

(37) 3-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 190-192°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 377$

R<sub>F</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(38) 3-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxy]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 277-280°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 362$

R<sub>F</sub>-Wert: 0,45 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(39) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylessigsäureethylester-dihydrochlorid.

(40) [4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexyl]essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]essigsäuremethylester-dihydrochlorid.

(41) N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]-β-alanin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]-β-alaninethylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 362$



- 91 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(42) N-[3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]-  
β-alanin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]-β-alaninethylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 360

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(43) 3-[3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyloxy]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyloxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 262-264°C (Zers.)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 362

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(44) N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylethyl]-  
piperidinylessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylethyl]piperidinylessigsäureethylester-trihydrochlorid.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 366

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(45) N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-malonyl]piperidinylessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonyl]piperidinylessigsäuremethylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 380

R<sub>f</sub>-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(46) N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-ethylcarbonyl]-  
piperidinylessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]ethyl-  
carbonyl]piperidinylessigsäuremethylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 229-233°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 367$

R<sub>F</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-  
triumchlorid-Lösung = 3:2)

(47) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]propionyl-  
aminocyclohexancarbonsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-  
1-yl)]propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester-trihydro-  
chlorid.

Amorphe Substanz.

Massenspektrum:  $M^+ = 366$

R<sub>F</sub>-Wert: 0,70 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-  
triumchlorid-Lösung = 3:2)

(48) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-  
(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäure-  
trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-  
1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbon-  
säuremethylester-trihydrochlorid.

Amorphe Substanz.

Massenspektrum:  $M^+ = 472$

R<sub>F</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-  
triumchlorid-Lösung = 3:2)

(49) N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]propionyl]-  
4-piperidinyl-oxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-  
propionyl]-4-piperidinyl-oxyessigsäure-methylester-  
trihydrochlorid.

(50) N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyl oxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyl oxyessigsäure-ethylester.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 489$

Rf-Wert: 0,68 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(51) [N-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalylamino]-cyclohexancarbonsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalylamino]-cyclohexancarbonsäuremethylester-dihydrochlorid.

(52) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalyl]-4-piperidinyl oxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalyl]-4-piperidinyl oxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid.

(53) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]-phenoxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: ab 148°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 361$

Rf-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(54) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl]phenoxy]essigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl]phenoxy]essigsäuremethylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 312-315°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 348$

Rf-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(55) N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-  
piperidin-4-carbonsäure

Hergestellt durch Umsetzung von [N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidin-4-carbonsäure-methylester mit halbkonzentrierter Salzsäure.

(56) [4-[[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-aminomethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure-trihydrochlorid

Es wird [4-[[[4-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-aminomethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.-butylester eingesetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wird mit Methanol verrieben und abgenutscht.

Schmelzpunkt: Sinterung ab 270°C

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 368

R<sub>F</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0.2)

(57) [4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

(58) [4-[[2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

(59) [4-[[2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-dihydrochlorid

(60) [4-[[2-[[4-Methoxy-phenyl]-methyl]-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

(61) [4-[[4-(Piperidin-4-yl)-tetrahydrochinoxalin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-dihydrochlorid

(62) 4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-2,5-dion-1-yl]-methylcarbonyl]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

(63)  $\alpha$ -[trans-4-[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-essigsäure

Der Rückstand wird mit Methanol/Dioxan/konz. Ammoniak (2:1:0,2) über Kieselgel chromatographiert.

Schmelzpunkt: Sinterung ab 210-220°C

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 471$

$R_f$ -Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

(64)  $\alpha$ -(Aminocarbonylmethyl)- $\alpha$ -[trans-4-[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]-essigsäure-di-trifluoracetat

Hergestellt aus  $\alpha$ -(Aminocarbonylmethyl)- $\alpha$ -[trans-4-[[4-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]-essigsäure und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 438$

$R_f$ -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

### Beispiel 2

3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-cyclohexyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 1,6 g (0,0033 Mol) 3-[4-trans-[[4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-methylester in 10 ml Methanol gibt man 20 ml etherische Salzsäure und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Aceton und engt wieder zur Trockne ein. Der feste Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Schmelzpunkt: 311-313°C

Massenspektrum:  $M^+ = 380$

$R_f$ -Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [4-trans-[4-(4-Piperidiny1)-piperazin-1-yl]malonylamino]-cyclohexylcarbonsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidiny1)-piperazin-1-yl]malonylamino]cyclohexylcarbonsäure-methylester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 254-256°C

Massenspektrum:  $M^+ = 394$

$R_f$ -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(2) 3-[4-[4-(4-Piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-methylester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 275-277°C

Massenspektrum:  $M^+ = 381$

$R_f$ -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(3) [4-[4-(4-Piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidiny1)]piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-methylester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 260-265°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 367$

$R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) N-[4-[[4-(4-Piperidiny1)-piperazin-1-yl]-carbonyl]piperidiny1]- $\beta$ -alanin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-[4-[4-[4-(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidiny1]- $\beta$ -alanin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in

Methylenchlorid. Es wird mit Salzsäure das Trihydrochlorid hergestellt.

Schmelzpunkt: 273-275°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 381$

(5) N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-piperidinyl]-β-alanin-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.  
Schmelzpunkt: 260-262°C (Zers.)

(6) N-Methyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-N-methyl-β-alanin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(7) N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-tert.Butyloxycarobnyl-N-[4-[[4-(4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(8) N-Methyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[4-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-N-methyl-glycin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(9) N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-(piperidinyl)-

glycin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(10) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.  
Schmelzpunkt: 306-307°C (Zers.)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/ 5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(11) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]-essigsäure-methylester-trihydrochlorid  
Hergestellt aus [4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]essigsäure-methylester und etherischer Salzsäure.  
Schmelzpunkt: 245-247°C  
Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 375  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(12) [3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid  
Hergestellt aus [3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]essigsäure-methylester und etherische Salzsäure.  
Schmelzpunkt: 250-252°C  
Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 376  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(13) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-acetyl]phenylessigsäure-methylester-trihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenylessigsäure-methylester und etherischer Salzsäure.



(14) [3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenyl]propionsäure-methylester und etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 292-295°C. (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 374$

$R_f$ -Wert: 0,80 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(15) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Amorpher Feststoff

Massenspektrum:  $M^+ = 390$

$R_f$ -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(16) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-piperidin-4-yl]-carbonyl]- $\beta$ -alaninmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-piperidin-4-yl]-carbonyl]- $\beta$ -alaninethylester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 288-290°C

Massenspektrum:  $M^+ = 409$

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(17) [3,4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenylendioxy]diessigsäuredimethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3,4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenylendioxy]diessigsäuredimethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

- 100 -

Schmelzpunkt: 240-242°C

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 465$ 

(18) 3-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-  
phenoxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]propionsäureethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 245-250°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 404$  $R_f$ -Wert: 0,85 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(19) 3-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phen-  
oxy]propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxy]propionsäureethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 304-306°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 389$  $R_f$ -Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(20) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-  
phenylessigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylessigsäureethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(21) [4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylami-  
no]cyclohexyl]essigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]essigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

- 101 -

(22) N-[3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]-  
 $\beta$ -alaninethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-phenyl]- $\beta$ -alaninethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Amorpher Feststoff.

Massenspektrum:  $M^+ = 388$

(23) 3-[3-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyloxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyloxy]propionsäureethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 290-296°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 389$

$R_f$ -Wert: 0,1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(24) N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylethyl]piperidinylessigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylethyl]piperidinylessigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $M^+ = 380$

$R_f$ -Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(25) N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonyl]piperidinylessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonyl]piperidinylessigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schaum, Massenspektrum:  $M^+ = 394$

$R_f$ -Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

- 102 -

(26) N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]ethylcarbonyl]piperidinylelessigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]ethylcarbonyl]piperidinylelessigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Schaum, Massenspektrum:  $M^+ = 394$

$R_f$ -Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(27) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[2S-(4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 262-266°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 380$

$R_f$ -Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(28) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-(3-(4-methoxyphenyl))]]propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-trans-[2S-(4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)-(3-(4-methoxyphenyl))]-propionylamino]-cyclohexancarbonsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $M^+ = 486$

$R_f$ -Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(29) N-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-propionyl-4-piperidinyl oxyessigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[2S-(4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]propionyl-4-piperidinyl oxyessigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

- 103 -

(30) N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[2S-(4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(31) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]]oxalylamino]-cyclohexancarbonsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]oxalylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 325°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+$  = 380

$R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(32) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]oxalyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 280-282°C

Massenspektrum:  $M^+$  = 396

(33) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

(34) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]-phenoxylessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylmethyl]phenoxy]essigsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

- 104 -

Schmelzpunkt: 265-267°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 375$

$R_f$ -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(35) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl]phenoxy]-essigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-2-ethyl]phenoxy]essigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 182-188°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 362$

$R_f$ -Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,1)

(36) N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyl]glycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert. Butyloxy-carbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminocyclohexyl]glycin und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Öl.

$R_f$ -Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(37) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-phenyl]glycinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminophenyl]glycinmethylester und etherischer Salzsäure.

Massenspektrum:  $M^+ = 375$

(38) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-phenyl]sarkosinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminophenyl]sarkosinmethylester und etherischer Salzsäure.

(39) N-Benzyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-[4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycinmethylester und etherischer Salzsäure.

(40) [4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester-trihydrochlorid

Die Umsetzung wird in Dioxan/etherischer Salzsäure (3:1) durchgeführt. Der Niederschlag wird abgenutscht und getrocknet.

Massenspektrum:  $M^+ = 448$

$R_f$ -Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(41) [trans-4-[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylaminol]-essigsäuremethylester-dihydrochlorid

Die Umsetzung wird in einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Dioxan/etherischer Salzsäure (1:1:1) durchgeführt. Nach 1,5 Stunden wird der Niederschlag abgenutscht und getrocknet.

Schmelzpunkt: 303-306°C

Massenspektrum:  $M^+ = 394$

$R_f$ -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(42) [4-[[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-methyloxy]-piperidin-1-yl]-essigsäuremethylester

Das Rohprodukt wurde mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.25) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 382$

$R_f$ -Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(43) 1-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-  
ethyl]-piperidin-4-carbonsäureester-trihydrochlorid

Die Umsetzung wird in einem Gemisch aus absolutem Dioxan/absolutem Ethanol/etherischer Salzsäure (1:1:2) durchgeführt. Der Niederschlag wird abgenutscht und getrocknet.

Schmelzpunkt: Sinterung ab 288°C

Massenspektrum:  $M^+ = 395$

$R_f$ -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(44) N-[[trans-4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexyl]-methyl]-N-(phenylsulfonyl)-aminoessigsäure

Hergestellt aus N-[[trans-4-[[4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexyl]-methyl]-N-(phenylsulfonyl)-aminoessigsäure-tert. butylester mit 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (2:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert.

Schmelzpunkt: ab 298°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 507$

$R_f$ -Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(45) 1-[trans-4-[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]-1-(phenylmethyl)-essigsäuremethyl-  
ester-dihydrochlorid

Die Umsetzung wird in einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Dioxan/etherischer Salzsäure (1:1:1) durchgeführt. Nach 4 Stunden wird der Niederschlag abgenutscht und getrocknet.

Schmelzpunkt: 290-300°C

Massenspektrum:  $M^+ = 484$

$R_f$ -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)



- 107 -

(46) [4-Hydroxy-1-[2-[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-4-yl]-essigsäure-trihydrochlorid  
 Hergestellt aus [1-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester mit 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Es wird mit 1N Salzsäure das Trihydrochlorid hergestellt.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 383$

$R_f$ -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

### Beispiel 3

[4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]-amino]cyclohexancarbonsäure-methylester

0,3 g (0,0017 Mol) [4-trans-[3-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]amino]cyclohexancarbonsäure-methylester werden in 20 ml Methanol bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi über Palladiumdihydroxid auf Kohle als Katalysator erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Lösung auf ein kleines Volumen eingeeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 0,42 g (65 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 173-178°C

Massenspektrum:  $M^+ = 380$

$R_f$ -Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Analog Beispiel 3 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) N-[[-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid durch Hydrierung über Palladium auf Kohle (10%ig).

- 108 -

Schmelzpunkt: 284-286°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

amorpher Festkörper

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 382

R<sub>f</sub>-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 4:1:0,2)

(3) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinylessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinylessigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Schmelzpunkt: 250-253°C

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 366

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol konz.

Ammoniak = 2:1:0,25)

(4) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]piperazinoessigsäure-methylester-tetrahydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]piperazinoessigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Schmelzpunkt: 130-135°C (Zers.)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 367

R<sub>f</sub>-Wert: 0,065 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(5) [4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]amino]-cyclohexancarbonsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]amino]cyclohexancarbonsäure-methylester-trihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

- 109 -

Schmelzpunkt: 275-277°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+$  = 366

(6) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-trihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle

Schmelzpunkt: 247-249°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+$  = 380

(7) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle.

Schmelzpunkt: 266-269°C

Massenspektrum:  $M^+$  = 376

$R_f$ -Wert: 0,65 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Kochsalz-Lösung)

(8) 1-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-[(piperidin-4-yl)-carbonyl]glycin-ethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-[(piperidin-4-yl)-carbonyl]glycin-ethylester und Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator.

Schmelzpunkt: 295-296°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+$  = 409

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(9) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-pivaloyloxymethylester

Hergestellt aus [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-pivaloyloxymethylester durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle.

(10) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxylessigsäure-(1-ethoxy)-carbonyloxyethylester]

Hergestellt aus [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-(1-ethoxy)-carbonyloxyethylester durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle.

(11) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-tert.butylester-dihydrochlorid]

Hergestellt aus [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-tert.butylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig) in Wasser.

Schmelzpunkt: 288-290°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 419$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(12) N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-phenyl]-β-alaninethylester-dihydrochlorid]

Hergestellt aus N-[4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]-β-alaninethylester-dihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Schmelzpunkt: 286-290°C

Massenspektrum:  $M^+ = 388$

(13) N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-tert.butylester]

Hergestellt aus N-[[2S-(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-tert.butylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

(14) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-aminocyclohexyloxylessigsäure-tert.butylester]

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyloxy]essigsäure-tert.butylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

- 111 -

Schmelzpunkt: 139-141°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 424$

(15) N-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonyl]-aminocyclohexylglycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminocyclohexylglycin-trihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 368$

$R_f$ -Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(16) 3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminocyclohexyl]propionsäure-tert. butylester

Hergestellt aus 3-[4-trans-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylamino]-cyclohexyl]propionsäure-tert. butylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

$R_f$ -Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(17) 4-[[4-(3-Pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester

Das Lösungsmittel wird abgedampft und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 376$

$R_f$ -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

(18) 4-[4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-buttersäureethylester

Eine Lösung von 0,55 g 4-[4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-buttersäureethylester in 40 ml Ethanol wird in Gegenwart von 0,2 g Palladium auf Aktivkohle bei einem Druck von 50 psi bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit

- 112 -

Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,31 g (59 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 394$

$R_f$ -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(19) 4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 3(17)

Schmelzpunkt: ab 240°C Sinterung

Massenspektrum:  $M^+ = 394$

$R_f$ -Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(20) 3-[[4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-carbonyl]-propionsäuremethylester-hydrochlorid

Die Hydrierung wird in Methanol unter Zugabe von einem Molequivalent 1M Salzsäure durchgeführt. Der Rückstand wird mit wenig Essigsäureethylester/Methanol verrieben und abgenutscht.

Schmelzpunkt: ab 275°C Sinterung

Massenspektrum:  $M^+ = 394$

$R_f$ -Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(21) 4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäuremethylester

(22) 4-[[2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester

(23) 4-[[2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester

(24) 4-[[2-[[4-Methoxy-phenyl]-methyl]-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäuremethylester

- 113 -

(25) [4-[[4-(Piperidin-4-yl)-tetrahydrochinoxalin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäuremethylester

(26) 4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-2,5-dion-1-yl]-methylcarbonyl]-phenoxy]-essigsäuremethylester

(27) [4-[2-[[4-(Pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-~~ethyl~~]-piperidin-1-yl]-~~essigsäurecyclohexylester~~

Hergestell't analog Beispiel 3(18).

Massenspektrum:  $M^+$  = 434

$R_f$ -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(28) [1-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-~~ethyl~~]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-~~essigsäure-tert. butylester~~

Hergestell't analog Beispiel 3(18).

Massenspektrum:  $M^+$  = 438

$R_f$ -Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

#### Beispiel 4

3-[4-trans-[[4-(4-Piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-cyclohexyl]propionsäure-cyclohexylester-dihydrochlorid

Durch eine Suspension von 300 mg (0,7 mMol) 3-[4-trans-[[4-(4-Piperidiny1)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-dihydrochlorid in 20 ml Cyclohexanol leitet man während einer halben Stunde einen schwachen Strom von Salzsäure-Gas. Nach etwa 5 Minuten tritt klare Lösung ein. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und erwärmt anschließend noch zwei Stunden lang auf Rückfluss-Temperatur. Nach dem Abkühlen gießt man auf Ether und saugt den Niederschlag ab.

Ausbeute: 240 mg (67,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 324-326°C

Massenspektrum:  $M^+$  = 448

- 114 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.  
Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 4 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-aminocyclohexyl]propionsäure-isobutylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

Schmelzpunkt: > 315°C

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 422

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.  
Ammoniak = 2:1:0,25)

(2) 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-isobutylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

(3) 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-cyclohexylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

(4) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-isobutylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

(5) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-cyclohexylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-dihydrochlorid und Cyclohexanol.



- 115 -

(6) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-isopropylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Isopropanol.

Schmelzpunkt: 296-298°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 405$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(7) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-isobutylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

Schmelzpunkt: 308-310°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 419$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(8) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-neopentylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Neopentylalkohol.

Schmelzpunkt: 250-252°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 433$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(9) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-cyclopentylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cyclopentanol.

Schmelzpunkt: 298-300°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 431$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

(10) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phen-  
oxylessigsäure-cycloheptylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-  
amino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cycloheptanol.

Harz

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 459$

$R_f$ -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammo-  
niak = 2:1:0,2)

(11) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phen-  
oxylessigsäure-butylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-  
amino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und 1-Butanol.

Schmelzpunkt: 300-301°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 419$

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammo-  
niak = 2:1:0,25)

(12) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phen-  
oxylessigsäure-cyclohexylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-  
amino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

Schmelzpunkt: 291-293°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 445$

$R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammo-  
niak = 4:1:0,2)

(13) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phen-  
oxylessigsäure-ethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-  
amino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Ethanol.

Schmelzpunkt: 288-290°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 391$

$R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammo-  
niak = 4:1:0,2)

- 117 -

(14) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Methanol.

(15) N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyl-oxyessigsäureethylester

Hergestellt aus N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyl-oxyessigsäure-trihydrochlorid und Ethanol.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 517$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(16) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Ethanol.

(17) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäureisopropylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Isopropanol.

(18) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäureisobutylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

Schmelzpunkt: 316-320°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 425$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

- 118 -

(19) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäurecyclohexylester-dihydrochlorid  
 Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

Schmelzpunkt: 311-314°C (Zers.)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 451

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(20) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäurecyclopentylester-dihydrochlorid  
 Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cyclopentanol.

Schmelzpunkt: 309-311°C (Zers.)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 437

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(21) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäurebutylester-dihydrochlorid  
 Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und 1-Butanol.

#### Beispiel 5

N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-[[4-[4-(4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alaninmethylester

Eine Mischung von 4,2 g (0,0068 Mol) rohem N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]-β-alanin-methylester, 1,8 g (0,0068 Mol) N-[4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin und 2,3 ml (0,0136 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin wird während 4 Stunden auf 140°C er-

hitzt. Nach dem Abkühlen wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid mit 2,5 %, 3 %, 4 % Methanol).

Ausbeute: 1,3 g farbloser Schaum (33,6 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 581$

$R_f$ -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 5 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) N-Acetyl-N-[[4-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]- $\beta$ -alanin-methylester

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]- $\beta$ -alanin-methylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidyl]-piperazin.

Ausbeute: 500 mg (9,1 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) N-[[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-N-methyl- $\beta$ -alanin-methylester

Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]- $\beta$ -alanin-methylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin.

(3) N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-[[4-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-glycin-methylester

Hergestellt aus N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]glycin-methylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und N-Ethyl-diisopropylamin.

(4) N-[[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-N-methyl-glycin-methylester  
Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]-glycinmethylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und N-Ethyl-diisopropylamin.

(5) N-Acetyl-N-[[4-[4-(4-(1-tert. butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester  
Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]-glycinmethylester (Herstellung analog Beispiel III), N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und N-Ethyl-diisopropylamin.

(6) N-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-(4-piperidinyl)buttersäure-methylester  
Hergestellt aus N-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester und N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(7) N-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester  
Hergestellt aus N-(4-Nitro-phenyloxycarbonyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin.  
Öl  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(8) N-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-piperidin-4-yl)-carbonyl]-β-alanin-ethylester  
Hergestellt aus N-[1-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]carbonyl]-β-alaninethylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin.  
Amorphe Substanz.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 121 -

(9) [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonyl]phenoxylessigsäure-methylester

Hergestellt durch Umsetzen von 4-Methyloxycarbonylmethoxyanilin mit Chlorameisensäure-p-nitro-phenylester in Gegenwart von Triethylamin in 4-(4-Nitrophenyloxycarbonylamino)-phenoxyessigsäure-methylester und anschließender Umsetzung dieses Zwischenproduktes mit N-(4-(1-Benzyl-piperidinyl)]piperazin in Gegenwart von Triethylamin.

Ausbeute: 1,2 g (37,3 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 466$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(10) [N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonyl]piperidin-4-carbonsäure-methylester

Hergestellt durch Umsetzen von Piperidin-4-carbonsäuremethylester mit Chlorameisensäure-p-nitro-phenylester in Gegenwart von Triethylamin zu N-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-piperidin-4-carbonsäure-methylester und anschließender Umsetzung dieses Zwischenproduktes mit (4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin.

Beispiel 6

[3-[4-trans-[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]-propionsäure-methylester

Zu einer Lösung von 2 g (0,0123 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol und 1,2 g (0,0176 Mol) Imidazol in 150 ml absolutem Dimethylformamid tropft man unter Rühren und bei -5°C eine Lösung von 2,5 g (0,0093 Mol) 3-[4-trans-Amino-cyclohexyl]propionsäure-methylester in 20 ml absolutem Dimethylformamid und rührt eine weitere Stunde bei -5°C und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Nun tropft man eine Lösung von 3 g (0,0135 Mol) N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin in 20 ml absolutem Dimethylformamid zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand über eine Kieselgel-Säule, wobei Methy-

lenchlorid, das 2 % und 4 % Methanol enthält, als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 1,75 g (32,3 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 480$

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 6 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, 4-Amino-piperidinoessigsäure-methylester-dihydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol und Imidazol.

$R_f$ -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

#### Beispiel 7

[4-trans-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonylamino]cyclohexylcarbonsäure-methylester

Hergestellt aus 4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonsäure, trans-4-Aminocyclohexylcarbonsäure-methylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa.

Ausbeute: 0,6 g (35,9 % der Theorie),

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 495$

$R_f$ -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Analog Beispiel 7 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxylpropionsäuremethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]benzoe-



- 123 -

säure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 3-[3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxy]propionsäureethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]benzoesäure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

Öl;

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(3) N-4-[[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonyl]ethyl]piperidinylelessigsäuremethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)piperidinyl]propionsäure-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzothiazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.

Schmelzpunkt: 214-216°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(4) N-4-[[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]malonyl]piperidinylelessigsäuremethylester

Hergestellt aus 4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonsäure, 4-Piperidinylelessigsäuremethylester-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.

Öl;

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(5) N-4-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]methylencarbonylpiperidinylessigsäuremethylester  
 Hergestellt aus 3-[4-[(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionsäure, 4-Piperidinylessigsäuremethylester-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(6) [4-trans-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalylaminocyclohexancarbonsäuremethylester  
 Hergestellt aus [4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalsäure, trans-4-Aminocyclohexancarbonsäuremethylester-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 480

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(7) N-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]oxalyl]-4-piperidinylxyessigsäuremethylester  
 Hergestellt aus [4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalsäure, 4-Piperidinylxyessigsäuremethylester-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.

(8) [4-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]-phenoxyessigsäuremethylester  
 Hergestellt aus [4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylesigsäure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

Öl

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 475

(9) N-[4-trans-[3-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-propionyllaminolcyclohexancarbonsäure-methylester]

Hergestellt aus [3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propionsäure-dihydrochlorid, 4-trans-Aminocyclohexylcarbonsäuremethylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und N-Methyl-morpholin analog Beispiel XIIIa.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 471$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(10) N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyl oxyessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-essigsäure, 4-Piperidinyl oxyessigsäure-methylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

Massenspektrum:  $M^+ = 472$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(11) N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-4-piperidinyl-essigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-essigsäure, 4-Piperidinyl oxyessigsäuremethylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

Massenspektrum:  $M^+ = 456$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(12) N-[[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-piperazin-1-yllessigsäure-methylester-tetrahydrochlorid]

Hergestellt aus 4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-essigsäure, Piperazinoessigsäure-methylester-dihydrochlorid,

2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

(13) 4-trans-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-acetylaminocyclohexancarbonsäure-ethylester-trihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-essigsäure, 4-trans-Amino-cyclohexancarbonsäure-methylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

(14) N-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-trihydrochlorid  
Hergestellt aus 4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-essigsäure, 3-[4-Piperidinyl]-propionsäure-methylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

(15) [N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-[(4-piperidin-4-yl)-carbonyl]-glycinmethylester  
Hergestellt durch Umsetzung von [N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidin-4-carbonsäure, Glycinmethylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol analog Beispiel XIIIa.

(16) 4-[4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-buttersäureethylester  
Hergestellt aus N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin, 1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa.

Massenspektrum:  $M^+ = 484$

$R_f$ -Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

- 127 -

(17) [4-[2-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäureethylester

Hergestellt aus N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin, 4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidin, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen 0,5N Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(18) [4-[2-[[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin, 4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(cyclohexyloxycarbonyl)-methyl]-piperidin, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen 0,5N Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 548$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(19) [trans-4-[[4-[1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]-essigsäuremethylester

Hergestellt aus trans-4-[[4-[1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexancarbonsäure, Glycinmethylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen 0,5N Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wird weiter umgesetzt.

Massenspektrum:  $M^+ = 494$

$R_f$ -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(20) 3-[[4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-carbonyl] propionsäuremethylester

Hergestellt aus 1-(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-trihydrochlorid, Bernsteinsäuremonomethylester, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa.

Massenspektrum:  $M^+ = 484$

$R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(21) [4-[2-[[4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin, 4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(cyclohexyloxycarbonyl)-methyl]-piperidin, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/-

- 129 -

Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatografiert.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 462$

$R_f$ -Wert: 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(22) [4-[2-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin, 4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(cyclohexyloxycarbonyl)-methyl]-piperidin, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (16:1:0.1) über Kieselgel chromatografiert.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 538$

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(23) [4-[2-[[4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester

Hergestellt aus N-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin, 4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(cyclohexyloxycarbonyl)-methyl]-piperidin, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (16:1:0.1) über Kieselgel chromatografiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 524$

$R_f$ -Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(24) [4-[[[4-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-methyloxy]-piperidin-1-yl]-essigsäuremethylester

Hergestellt aus N-[1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin, [4-(Carboxy-methyloxy)-1-piperidyl]-essigsäure-

methylester, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (16:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 482$

$R_f$ -Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(25) N-[[trans-4-[[4-[1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexyl]-methyl]-N-(phenylsulfonyl)-aminoessigsäure-tert-butylester

Hergestellt aus N-[1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin, trans-4-[N-(tert-Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (20:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 663$

$R_f$ -Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 20:1:0,1)

(26)  $\alpha$ -[trans-4-[[4-[1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]- $\alpha$ -(phenylmethyl)-essigsäuremethylester

Hergestellt aus trans-4-[[4-[1-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexancarbonsäure, D,L-Phenylalaninmethylester, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen 0,5N Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wird mit Methylen-



- 131 -

chlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 584$

$R_f$ -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(27) 1-[2-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.-butylester

Hergestellt aus 1-(2-Carboxy-ethyl)-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester, N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 528$

$R_f$ -Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(28)  $\alpha$ -(Aminocarbonylmethyl)- $\alpha$ -[trans-4-[[4-[1-(tert.butyloxy-carbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]-essigsäure

Hergestellt aus trans-4-[[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexancarbonsäure, in situ silyliertem D,L-Asparagin (hergestellt durch Umsetzung von D,L-Asparagin-hydrat mit 4,5 Äquivalenten Trimethylsilylchlorid und 5 Äquivalenten N-Methyl-morpholin in Dimethylformamid), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und N-Methyl-morpholin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0,2) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 538$

$R_f$ -Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Beispiel 8

3-[4-[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-piperidinopropionsäure-methylester

Zu einer Lösung von 4,3 g (0,011 Mol) 4-[4-[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazino]carbonylamino]piperidin in 100 ml Methanol gibt man unter Rühren und bei Raumtemperatur 1 g (0,011 Mol) Acrylsäure-methylester (1 ml) und läßt während 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:0,5:0,05). Ausbeute: 2,5 g (47,8 % der Theorie),  
Massenspektrum:  $M^+ = 481$   
 $R_f$ -Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Analog Beispiel 8 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) N-[3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]- $\beta$ -alaninmethylester

Hergestellt aus 3-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-anilin, Acrylsäureethylester und Triton B.

Öl,  $R_f$ -Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) N-[4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-phenyl]- $\beta$ -alaninmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]anilin und Acrylsäureethylester und Triton B.  
Amorpher Feststoff.

$R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 9

[4-[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxyessigsäure-methylester

Eine Lösung von 1,3 g (0,0048 Mol)  $\alpha$ -Brom-4-methoxycarbonylmethyloxy-acetophenon, 1,3 g (0,0048 Mol) N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und 0,62 g (0,0048 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin (0,82 ml) in 50 ml Methylenchlorid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid, das 3 % Methanol enthält). Die Substanz enthaltenden Eluate werden eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst, diese Lösung wird mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 350 mg farbloser Feststoff (15,3 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+$  = 475

$R_f$ -Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 9 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]acetyl]phenylessigsäure

Hergestellt aus N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und 4-( $\alpha$ -Brom-acetyl)-phenylessigsäure-methylester.

Beispiel 10

[3-[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxyessigsäure-methylester

Zu einer Lösung von 1,8 g (0,011 Mol) 1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol) in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran, welche auf -5°C

abgekühlt ist, tropft man unter Rühren eine Lösung von 2 g (0,011 Mol) 3-Methoxycarbonylmethoxy-anilin in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran. Man rührt eine weitere halbe Stunde bei -5°C und anschließend 1 Stunde bei Raumtemperatur und versetzt dann mit einer Lösung aus 2,95 g (0,011 Mol) N-[4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin in 20 ml Tetrahydrofuran und erhitzt anschließend 2,5 Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur engt man unter Vakuum ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid, das 2,5 % Methanol enthält, verwendet wird. Ausbeute: 1,8 g (34,2 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 476$

$R_f$ -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 10 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [3-[4-(4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenyl-propionsäure-methylester

Hergestellt aus 3-[4-Amino-phenyl]-propionsäure-methylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, N-Ethyl-diisopropylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(2) [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-tert.-butylester

Hergestellt aus N-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin, 4-tert.-Butyloxycarbonylmethoxy-anilin, 1,1-Carbonyldi(1,2,4-triazol) und Triethylamin.

Schmelzpunkt: 295-298°C (Zers.)

$R_f$ -Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(3) [3,4-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenylendioxy]-diessigsäuredimethylester

Hergestellt aus 4-Amino-1,2-phenylendioxy-diessigsäure-dimethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, N-Ethyl-diisopropylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Öl

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 3-[4-[[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]-propionsäureethylester

Hergestellt aus 3-(4-Amino-phenoxy)propionsäureethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Schmelzpunkt: 86-88°C,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(5) 4-[[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenylessigsäureethylester

Hergestellt aus N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, 4-Amino-phenylessigsäureethylester-hydrochlorid, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(6) [4-trans-[4-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]-essigsäuremethylester

Hergestellt aus trans-4-Amino-cyclohexylessigsäuremethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(7) [4-trans-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyloxy]essigsäure-tert. butylester

Hergestellt aus trans-4-Amino-cyclohexylessigsäure-tert. butylester, 4-(1-Benzyl)-piperidinyl]piperazin-dihydrochlorid, N-Ethyl-diisopropylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Schmelzpunkt: 110-120°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(8) N-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(9) N-[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]-glycinmethylester

Hergestellt aus N-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, N-4-Aminophenyl-glycinmethylester, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(10) [4-[[[4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-aminomethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert. butylester

Schmelzpunkt: 131-133°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(11) 1-[2-[[4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-ethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 496

R<sub>f</sub>-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

### Beispiel 11

[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-(R)-sec. butylester-dihydrochlorid

Eine Suspension von 0,5 g (13 mMol) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und 10 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend während 2 weiteren Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird

- 137 -

anschließend unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Methylenchlorid suspendiert. Man gibt 1 ml (R)-Butan-2-ol zu und erhitzt 6 Stunden lang auf Rückflußtemperatur. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Aceton verrieben und abgesaugt. Die so erhaltene Festsubstanz wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25 als Elutionsmittel verwendet wird. Der nach Eindampfen erhaltene Festkörper wird in Methylenchlorid gelöst, mit etherischer Salzsäure ins Dihydrochlorid übergeführt und nach erneutem Eindampfen mit Ether verrieben.

Ausbeute: 120 mg (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 294-296°C (Zers.)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 419$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 11 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-(S)-sec. butylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-dihydrochlorid, Thionylchlorid und (S)-Butan-2-ol.

Amorpher Feststoff

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 419$

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

### Beispiel 12

4-[2-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-1-hydroxyethyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 100 mg (0,22 mMol) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy-essigsäure-trihydrochlorid in 10 ml Methanol gibt man 8,5 mg (0,22 mMol) Natriumborhydrid und läßt über Nacht rühren. Anschließend gibt man 2 ml einer

0,1N Salzsäure zu und engt die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Man verteilt zwischen gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Essigester und engt die organische Phase nach Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne ein.  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 364$

### Beispiel 13

[4-trans-[2S(4-(4-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,7 g (0,0026 Mol) 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester, 0,53 g (0,0026 mMol) N-tert. Butyloxycarbonyl-piperazin-4-on und 0,9 ml (0,0029 Mol) Titan-(IV)-isopropylat in 20 ml absolutem Ethanol gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur 0,3 g Natriumcyanborhydrid und rührt über Nacht weiter. Anschließend wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 2 % bzw. 4 % Methanol enthält, als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 0,73 g (58 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 13 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [4-trans-[2S-(4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt aus 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester und N-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)



- 139 -

(2) N-[[2S-(4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester

---

Hergestellt aus N-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und N-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

(3) N-[[2S-(4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-ethylester

---

Hergestellt aus N-[2S-(4-Piperazinyl)-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäureethylester und N-tert. Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

#### Beispiel 14

[4-[[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-2-ethyl]-phenoxy]essigsäuremethylester

---

Eine Lösung aus äquimolaren Mengen [4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und 2-(4-Methoxycarbonylmethoxyphenyl)-ethyljodid und 2 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid wird 1 Tag lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man die Lösung unter reduziertem Druck zur Trockne ein und reinigt den Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel.

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 461

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 15

N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-carbonylaminocyclohexyl]-glycin

Eine Lösung von 21 g (4,2 mMol) N-[4-trans-[4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminocyclohexyl]benzylamin und 0,8 g (8,4 mMol) Glyoxylsäure-hydrat in 100 ml Methanol wird über 0,4 g Raney-Nickel bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/-konz. Ammoniak 9:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet wird. Ausbeute: 450 mg (20,4 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Beispiel 16

N-[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]-carbonylaminophenyl]sarkosinmethylester

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminophenyl]glycinmethylester, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel VIIa.

Analog Beispiel 16 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) N-Benzyl-N-[4-[4-(4-(1-tert. butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminophenyl]-glycinmethylester

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert. Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]]carbonylaminophenyl]-glycinmethylester, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel VIIa.

Beispiel 17

[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]-essigsäure

---

30 g (0,0553 Mol) [4-[[4-(1-Benzyl)piperidinyl]-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]-essigsäurebenzylester werden in 300 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 6 g Palladium/Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und 5 bar mit Wasserstoff aufhydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung kurz unterbrochen, um 810 ml Wasser zuzugeben. Anschließend wird die Hydrierung ca. 1,5 Stunden bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge fortgesetzt. Danach wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Aceton (ca. 500 ml) suspendiert und abgesaugt. Das Produkt wird in 300 ml Methanol suspendiert, kurz aufgeköcht und dann heiß abgesaugt. Man erhält 19,5 g (97,3 %) des gewünschten Produktes, das zur Befreiung von Restlösungsmittel 15 Stunden bei 90°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet wird.

Schmelzpunkt: 313-315°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 362$

Beispiel 18

3-[4-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylpiperidinyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

---

Eine Lösung von 0,7 g (0,0018 Mol) 3-[4-[4-(4-Pyridyl)-piperazin-1-yl]carbonylpiperidinyl]propionsäure-methylester-hydrochlorid, 0,21 ml (0,0018 Mol) Benzylbromid und 0,3 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Acetonitril wird 2 Stunden lang auf Rückfluß-Temperatur erhitzt. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in 30 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 1 g Natriumborhydrid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach gibt man erneut 0,6 g Natriumborhydrid zu und rührt über Nacht. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand

zwischen Essigester und Wasser. Die Essigester Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei Methylenchlorid mit 5 % Methanol als Elutionsmittel dient. Nach Eindampfen der Eluate erhält man einen Rückstand, der in Methanol aufgenommen und mit etherischer Salzsäure angesäuert wird. Nach Eindampfen verbleibt ein farbloser Schaum.

Ausbeute: 0,3 g (36,6 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 456$

$R_f$ -Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

### Beispiel 19

[4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-pivaloyloxymethylester

Eine Mischung aus äquimolaren Teilen [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure, Pivalinsäure-chlormethylester, Kaliumjodid und Kaliumcarbonat wird in Dimethylformamid bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Anschließend wird in Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockene eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgelsäure gereinigt.

Analog Beispiel 19 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]-essigsäure-(1-ethoxy)-carbonyloxymethylester  
Hergestellt aus [4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure und 1-Chlorethyl-ethylcarbonat.

- 143 -

Beispiel 20

3-[4-trans-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-tert.butylester

---

Zu einer Suspension von 0,45 g (1 mMol) 3-[4-trans-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure in 6 ml Toluol tropft man unter Rühren bei 80°C 0,8 g (4 mMol) N,N-Dimethylformamid-di-tert.butylacetal und erhitzt eine weitere Stunde auf 80°C. Anschließend gibt man erneut 0,8 ml N,N-Dimethylformamid-di-tert.butylacetal zu und erhitzt eine weitere Stunde auf 80°C. Man engt unter reduziertem Druck zur Trockne ein und reinigt den verbleibenden Festkörper durch Chromatographie über Kieselgel, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 95:5:0,5 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 0,5 g (49,5 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 21

[4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]essigsäurebenzylester

---

57,4 g (0,172 Mol) 1-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin x 2 HCl werden in 500 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und dann 5 x mit jeweils 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Dioxan gelöst und unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 44 g (0,155 Mol) 2-(4-Isocyanatophenoxy)-essigsäurebenzylester in 100 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 3 Stunden bei 60°C (Ölbadtemperatur) und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ether verrührt. Das ungelöste Material wird abgesaugt und getrocknet.

- 144 -

Ausbeute: 72,0 g (85,4 % der Theorie),  
Massenspektrum:  $M^+ = 542$

Analog Beispiel 21 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[[4-(1-Benzyl-3-pyrrolidiny)]-piperazin-1-yl]-carbonyl-aminol-phenoxy]-essigsäureethylester

Anstelle des 2-(4-Isocyanato-phenoxy)-essigsäurebenzylesters wird der entsprechende Ethylester eingesetzt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 467$

$R_f$ -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

#### Beispiel 22

[4-[[4-(1-Benzyl-3-pyrrolidiny)]-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure

Zu einer Emulsion von 300 mg [4-[[4-(1-Benzyl-3-pyrrolidiny)]-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester in 10 ml Tetrahydrofuran und 2,5 ml 1M Natronlauge gibt man soviel Methanol, daß eine klare Lösung entsteht. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, gibt 2,5 ml 1M Salzsäure zu und dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus wasserfreiem Ethanol/Methylenchlorid verrieben und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (99 % der Theorie),

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 439$

$R_f$ -Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

Analog Beispiel 22 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 145 -

(1) [4-[[4-(3-Pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure

Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Methylenchlorid verrieben.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 349$

$R_f$ -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(2) [4-[[4-(1-Methyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure

Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Methylenchlorid verrieben.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 363$

$R_f$ -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(3) [4-[2-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionslösung wird mit 1M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak

(4:1:0.25) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum:  $M^+ = 456$

$R_f$ -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(4) [4-[2-[[4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 381$

$R_f$ -Wert: 0,31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(5) [4-[2-[[4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionslösung wird mit Ether extrahiert und die wässrige Phase eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol/Methylenchlorid verrieben, die Suspension filtriert und das Fil-

- 146 -

trat einrotiert. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgenutscht.

Massenspektrum:  $M^+ = 442$

$R_f$ -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(6) [4-[2-[[4-(Pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-erhyll-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionlösung wird mit Ether extrahiert und die wässrige Phase eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol/Methylenchlorid verrieben, die Suspension filtriert und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgenutscht.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 353$

$R_f$ -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(7) [4-[2-[[4-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-erhyll-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionlösung wird mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert und die wässrige Phase eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol/Methylenchlorid verrieben und abgenutscht.

Massenspektrum:  $M^+ = 366$

$R_f$ -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(8) [4-[[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-methyl-oxyl-piperidin-1-yl]-essigsäure

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 369$

$R_f$ -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)



- 147 -

Beispiel 23

[4-[[4-(1-Methyl-3-pyrrolidiny1)-piperazin-1-yl]-carbonyl-amino]-phenoxy]-essigsäureethylester

---

Zu einer Suspension von 700 mg [4-[[4-(3-Pyrrolidiny1)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester in 30 ml Ethanol gibt man 320 mg 37%iges Formalin und 270 mg Natriumcyanborhydrid. Es wird mit etherischer Salzsäure angesäuert und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 250 mg (34 % der Theorie),

Massenspektrum:  $M^+ = 390$

$R_f$ -Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

Analog Beispiel 23 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) [4-[2-[[4-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester

Massenspektrum:  $M^+ = 448$

$R_f$ -Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 24

3-[[4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-carbonyl]-propionsäure

---

Eine Lösung von 120 mg 3-[[4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-carbonyl]-propionsäureethylester und 42 mg Lithiumhydroxid-hydrat in einem Gemisch aus 4 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Wasser wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man neutralisiert mit 1N Salzsäure und dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert.

- 148 -

Ausbeute: 70 mg (52 % der Theorie),

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 471$

$R_f$ -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Analog Beispiel 24 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-  
erhyll-piperidin-1-yl]-essigsäure-trihydrochlorid

Die Reaktionslösung wird mit 1M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Aceton verrieben und getrocknet.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 367$

$R_f$ -Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(2) 4-[4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-pi-  
peridin-1-yl]-buttersäure-trihydrochlorid

Die Reaktionslösung wird mit 1M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Aceton verrieben und getrocknet.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 367$

$R_f$ -Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 1:3:0.2)

(3) [trans-4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-  
cyclohexylcarbonylaminol]-essigsäure

Schmelzpunkt: 260-270°C (Sinterung)

Massenspektrum:  $M^+ = 380$

$R_f$ -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(4) 3-[[4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-pi-  
peridin-1-yl]-carbonyl] propionsäure

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 381$

$R_f$ -Wert: 0,05 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0.2)

- 149 -

(5) 1-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-  
erhyll-piperidin-4-carbonsäure

---

Schmelzpunkt: 239-244°C (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ = 367$

$R_f$ -Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

#### Beispiel 25

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

#### Beispiel 26

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

- 150 -

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 27

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.  
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 28

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

- 151 -

**Herstellung:**

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

**Beispiel 29**

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

---

**Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

**Beispiel 30**

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

---

**Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	45,0 mg

- 152 -

(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

**Herstellung:**

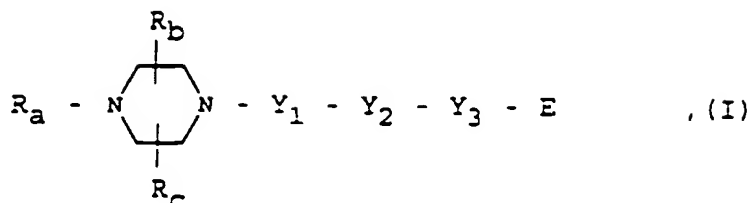
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

- 153 -

Patentansprüche

## 1. Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  eine 3-Pyrrolidiny-, 3-Piperidiny-, 4-Piperidiny-, 3-Hexamethyleniminy- oder 4-Hexamethyleniminygruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkylenimino- oder Alkyleniminoringe durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N- $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, N,N-Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten  $\alpha$ -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

$R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome,  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-5}$ -alkylgruppen oder

$R_b$  und  $R_c$  zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinyngruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

$Y_1$  eine  $-A_1-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-CO-$ ,  $-A_1-CO-$ ,  $-CO-A_1-$ ,  $-SO_2-A_2-$ ,  $-A_2-SO_2-$ ,  $-CO-A_1-CO-$ ,  $-CO-NR_1-CO-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-CO-$ ,  $-CO-A_2-NR_1-CO-$ ,  $-CO-A_2-O-$  oder  $-CO-A_2-NR_1$ -Gruppe, in denen

- 154 -

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$A_1$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Cyclohexyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder auch durch eine  $R_1O$ -Gruppe, sofern diese nicht in  $\alpha$ -Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n- $C_{1-5}$ -Alkylengruppe und

$A_2$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte n- $C_{1-4}$ -Alkylengruppe darstellen,

$Y_2$  eine Phenyl-, Cyclohexyl- oder Pyridinylengruppe, eine 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidinylengruppe in 4-Stellung durch eine  $R_1O$ -Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit  $Y_1$  oder  $Y_3$  kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, eine 1,4-Ke-topiperazinylengruppe, die in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe durch eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die Alkylgruppe zusätzlich durch eine gegebenenfalls durch eine  $R_1O$ -Gruppe substituierte Phenylgruppe, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- oder Carboxygruppe substituiert sein kann, eine  $-NR_1-B-$  oder  $-O-B-$ Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der  $Y_1$ -Gruppe über das Stickstoffatom der  $-NR_1$ -Gruppe oder über das Sauerstoffatom der  $-O-B$ -Gruppe erfolgt, in denen

$R_1$  wie eingangs definiert ist und

$B$  eine Phenyl-, Cyclohexyl-, Piperidinyl- oder Pyridinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 3- oder 4-Stellung mit dem Rest  $-NR_1-$  oder mit dem Sauerstoffatom erfolgt und in



- 155 -

der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylen-Gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

$Y_3$  eine -CO-, -A<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH(NHR<sub>2</sub>)-CO-, -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -O-A<sub>3</sub>-CO-, -CO-A<sub>3</sub>-CO- oder -CO-NR<sub>1</sub>-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> wie eingangs definiert sind,

A<sub>3</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte n-C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aryl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkylsulfonyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der -A<sub>2</sub>-CO-Gruppe über den Rest A<sub>2</sub>, der -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über die NR<sub>2</sub>-Gruppe und der -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y<sub>2</sub> erfolgt, wobei jedoch eine -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO- oder -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y<sub>2</sub> verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylen-Gruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxy-carbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgrup-

- 156 -

pe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenyloxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyloxy- oder Phenylalkinyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe oder eine  $R_5\text{-CO-O-(R}_3\text{CR}_4\text{)-O-}$ Gruppe, in der

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R_5$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder E eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren Ester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze,

wobei unter den bei der Definition der vorstehenden Resten erwähnten Ausdrücken "eine Arylgruppe," "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkancylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-,

- 157 -

Hydroxycarbonylalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

unter den Estern einer natürlichen  $\alpha$ -Aminogruppe deren  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{2-6}$ -Alkenyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxycarbonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen ist.

2. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  eine 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexamethyleniminyl- oder 4-Hexamethyleniminylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkylenimino- ringe durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N- $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl- oder N,N-Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten  $\alpha$ -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch

- 158 -

einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppen oder

R<sub>b</sub> und R<sub>c</sub> zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperaziny-lengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methy-lengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kön-nen,

Y<sub>1</sub> eine -A<sub>1</sub>-, -CO-, -CO-CO-, -A<sub>1</sub>-CO-, -CO-A<sub>1</sub>-, -CO-A<sub>1</sub>-CO-, -CO-NR<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-, -CO-A<sub>2</sub>-O- oder -CO-A<sub>2</sub>-NR<sub>1</sub>-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

A<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder auch durch eine R<sub>1</sub>O-Gruppe, sofern diese nicht in α-Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n-C<sub>1-5</sub>-Alkylengruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Benzyloxygruppe sub-stituiert sein kann, und

A<sub>2</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte n-C<sub>1-4</sub>-Alkylengruppe dar-stellen.

Y<sub>2</sub> eine Phenylen-, Cyclohexylen- oder Pyridiny-lengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperaziny-lengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidiny-lengruppe in 4-Stellung durch eine R<sub>1</sub>O-Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit Y<sub>1</sub> oder Y<sub>3</sub> kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, oder eine -NR<sub>1</sub>-B-Gruppe, wobei die Ver-

- 159 -

knüpfung mit der  $Y_1$ -Gruppe über das Stickstoffatom der  $-NR_1$ -Gruppe erfolgt, wobei

$R_1$  wie eingangs definiert ist und

$B$  eine Phenyl-, Cyclohexyl-, Piperidinylen- oder Pyridinylen-Gruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylen-Gruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest  $-NR_1$ - erfolgt und in der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

$Y_3$  eine  $-CO-$ ,  $-A_2-CO-$ ,  $-CH_2-CH(NHR_2)-CO-$ ,  $-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-O-A_3-CO-$ ,  $-CO-A_3-CO-$  oder  $-CO-NR_1-A_3-CO-$ -Gruppe, in denen

$R_1$  und  $A_2$  wie eingangs definiert sind,

$A_3$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe und

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der  $-A_2-CO$ -Gruppe über den Rest  $A_2$ , der  $-NR_2-A_3-CO$ -Gruppe über die  $NR_2$ -Gruppe und der  $-O-A_3-CO$ -Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest  $Y_2$  erfolgt, wobei jedoch eine  $-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$  oder  $-O-A_3-CO$ -Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes  $Y_2$  verknüpft sein kann,

und  $E$  eine Hydroxy-, eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe oder eine  $R_5-CO-O-(R_3CR_4)-O$ -Gruppe, in der

- 160 -

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R_5$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder E eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren  $C_{1-6}$ -Alkyl- und Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

3. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

$R_b$  und  $R_c$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppen oder

$R_b$  und  $R_c$  zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinyngruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

$Y_1$  eine  $-A_1-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-CO-$ ,  $-A_1-CO-$ ,  $-CO-A_1-$ ,  $-CO-CH_2-CO-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-$ ,  $-CO-A_2-O-$  oder  $-CO-A_2-NR_1$ -Gruppe, in denen

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Phenyl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe,

- 161 -

A<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe oder auch durch eine R<sub>1</sub>O-Gruppe, sofern diese nicht in α-Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n-C<sub>1-5</sub>-Alkylengruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, und

A<sub>2</sub> eine n-C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe darstellen,

Y<sub>2</sub> eine 1,4-Cyclohexylen- oder 1,4-Phenylengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylenengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine in 4-Stellung durch eine R<sub>1</sub>O-Gruppe substituierte 4-Piperidinylenengruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit Y<sub>1</sub> oder Y<sub>3</sub> kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder eine -NR<sub>1</sub>-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y<sub>1</sub>-Gruppe über das Stickstoffatom der -NR<sub>1</sub>-Gruppe erfolgt, wobei

R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist und

B eine 1,3-Phenylene-, 1,4-Phenylene-, 1,4-Cyclohexylene- oder 4-Piperidinylenengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylenengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest -NR<sub>1</sub>- erfolgt,

Y<sub>3</sub> eine -CO-, -A<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -O-A<sub>3</sub>-CO-, -CO-A<sub>3</sub>-CO- oder -CO-NR<sub>1</sub>-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe, in denen

R<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> wie eingangs definiert sind,

A<sub>3</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituierte n-C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkyl-

- 162 -

sulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der  $-A_2-CO-$ Gruppe über den Rest  $A_2$ , der  $-NR_2-A_3-CO-$ Gruppe über die  $NR_2$ -Gruppe und der  $-O-A_3-CO-$ Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest  $Y_2$  erfolgt, wobei jedoch eine  $-NR_2-A_3-CO-$ ,  $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$  oder  $-O-A_3-CO-$ Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes  $Y_2$  verknüpft sein kann,

und  $E$  eine Hydroxy-,  $C_{1-5}$ -Alkoxy-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkoxygruppe oder eine  $R_5-CO-O-(R_3CR_4)-O-$ Gruppe, in der

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe,

$R_4$  ein Wasserstoffatom und

$R_5$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe darstellen,

oder  $E$  eine  $\alpha$ -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren  $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

4. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  eine 3-Pyrrolidiny- oder 4-Piperidinygruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Benzylgruppe oder durch eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

$R_b$  und  $R_c$  jeweils ein Wasserstoffatom,

$Y_2$  eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Ethylengruppe, eine  $-CO-$ ,  $-CO-CO-$ ,  $-A_1-CO-$ ,  $-CO-A_1-$ ,  $-CO-CH_2-CO-$ ,  $-CO-NH-A_2-$ ,  $-CO-CH_2-O-$  oder  $-CO-CH_2-NH-$ Gruppe, in denen



- 163 -

A<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxybenzylgruppe substituierte C<sub>1-2</sub>-Alkylengruppe und

A<sub>2</sub> eine C<sub>1-2</sub>-Alkylengruppe darstellen,

Y<sub>2</sub> eine 1,4-Cyclohexylen-, 1,4-Phenylene-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylenengruppe, eine 4-Hydroxy-1,4-piperidylengruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit Y<sub>1</sub> oder Y<sub>3</sub> kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y<sub>1</sub>-Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt, und

B eine 1,3-Phenylene-, 1,4-Phenylene-, 1,4-Cyclohexylen- oder 4-Piperidinylenengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylenengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest -NH- erfolgt,

Y<sub>3</sub> eine -CO-, -A<sub>2</sub>-CO-, -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -O-A<sub>3</sub>-CO-, -CO-A<sub>3</sub>-CO- oder -CO-NH-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe, in denen

A<sub>2</sub> wie eingangs definiert ist,

A<sub>3</sub> eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituierte C<sub>1-2</sub>-Alkylengruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der -A<sub>2</sub>-CO-Gruppe über den Rest A<sub>2</sub>, der -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über die NR<sub>2</sub>-Gruppe und der -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y<sub>2</sub> erfolgt, wobei jedoch eine -NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>-CO- oder -O-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y<sub>2</sub> verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe oder E eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

- 164 -

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

5. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  eine 4-Piperidinyldgruppe,

$R_b$  und  $R_c$  jeweils ein Wasserstoffatom,

$Y_1$  eine -CO-, -COCH<sub>2</sub>-, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe,

$Y_2$  eine 1,4-Phenylene-, 4-Piperidinylen-, 1,4-Piperazinylen- oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der  $Y_1$ -Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt und

B eine 1,4-Phenylene- oder 1,4-Cyclohexylengruppe darstellt,

$Y_3$  eine -CO-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-, -O-CH<sub>2</sub>-CO-, oder -CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-Gruppe,

und E eine Hydroxy-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

6. Folgende Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) [4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyld)-piperazin-1-yl]propionyl]-amino]cyclohexancarbonsäure,

(b) [3-[4-trans-[4-(4-Piperidinyld)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure,

- 165 -

(c) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure,

(d) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure,

(e) N-[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]- $\beta$ -alanin,

(f) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure,

(g) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]essigsäure,

(h) [4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure,

deren C<sub>1-5</sub>-Alkyl- und C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylester,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

7. [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure, deren Butyl-, Isobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

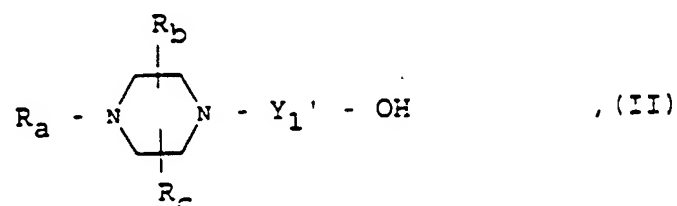
- 166 -

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $Y_1$  eine  $-CO-CO-$ ,  $-A_1-CO-$ ,  $-A_2-SO_2-$ ,  $-CO-A_1-CO-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-CO-$  oder  $-CO-A_2-NR_1-CO-$  Gruppe darstellt und die Carbonylgruppe der Restes  $Y_1$  mit einem Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes  $Y_2$  verbunden ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und  $Y_1'$   $-CO-CO-$ ,  $-A_1-CO-$ ,  $-A_2-SO_2-$ ,  $-CO-A_1-CO-$ ,  $-CO-NR_1-A_2-CO-$  oder  $-CO-A_2-NR_1-CO-$  Gruppe darstellt, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

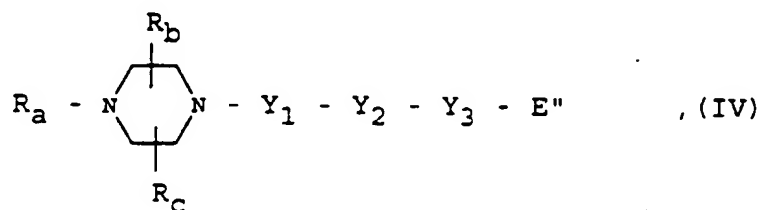
$Y_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist,

- 167 -

$Y_2'$  die für  $Y_2$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß das Wasserstoffatom an ein basisches Stickstoffatom oder an ein Sauerstoffatom des Restes  $Y_2$  gebunden ist, und

$E'$  mit Ausnahme der  $R_5$ -CO-O-( $R_3$ CR<sub>4</sub>)-O-Gruppe die für E in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_2$  und E ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß E mit Ausnahme der  $R_5$ -CO-O-( $R_3$ CR<sub>4</sub>)-O-Gruppe die für E in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

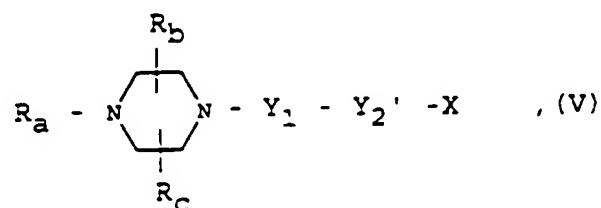
$R_a$  bis  $R_c$  und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$E''$  eine Hydroxygruppe oder zusammen mit der benachbarten Carbonylgruppe des Restes  $Y_3$  eine durch Abspaltung eines mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_2$  oder  $E''$  einen abspaltbaren Rest enthalten muß,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_2$  und E ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß E mit Ausnahme der  $R_5$ -CO-O-( $R_3$ CR<sub>4</sub>)-O-Gruppe die für E in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, übergeführt wird oder

- 168 -

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und  $Y_2$  eine Phenyl-, Cyclohexyl-, 3-Piperidinyl- oder 4-Piperidinylengruppe, die über ein Sauerstoffatom oder die  $NR_2$ -Gruppe des Restes  $Y_3$  an  $Y_3$  gebunden ist und  $A_3$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte Ethylengruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel

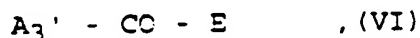


in der

$R_a$  bis  $R_c$  und  $Y_1$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind,  $Y_2'$  eine Phenyl-, Cyclohexyl-, 3-Piperidinyl- oder 4-Piperidinylengruppe und  $X$  eine Hydroxy- oder  $HNR_2$ -Gruppe darstellen, wobei

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Arylgruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



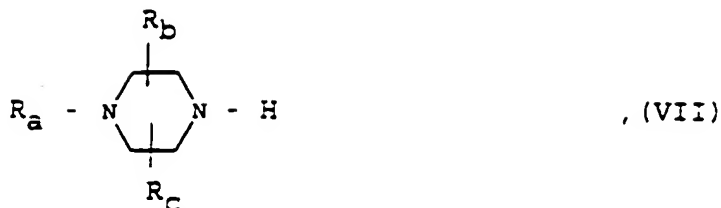
in der

E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und

$A_3'$  eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe substituierte Vinylgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

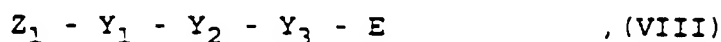
d. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 169 -



in der

$R_a$  bis  $R_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



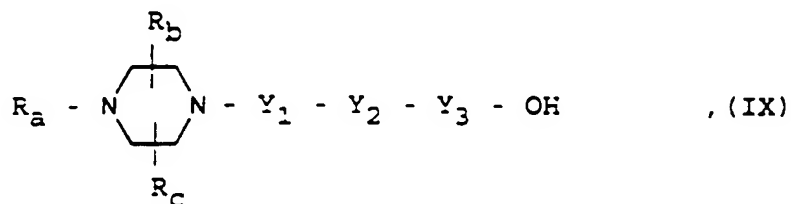
in der

$Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  und  $E$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt,

$Z_1$  zusammen mit  $R_1$  einer  $-NR_1$ -B-Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeutet, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $E$  mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$  und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 170 -

in denen

$R_d$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyloxygruppe,

$R_e$  die für  $R_d$  vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine  $R_5$ -CO-O- $(R_3CR_4)$ -O-Gruppe, in der

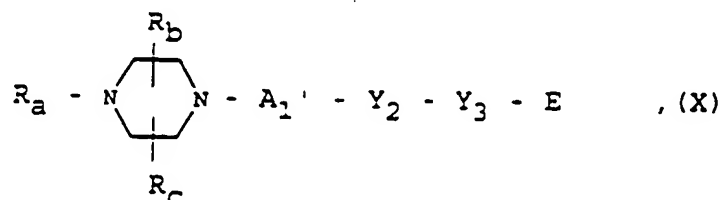
$R_3$  bis  $R_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, und

$Z_2$  eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder



- 171 -

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $A_1$  eine durch eine Hydroxygruppe substituierte n-C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ , E,  $Y_2$  und  $Y_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

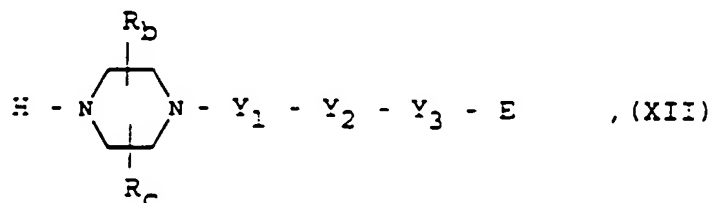
$A_1'$  eine n-C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe darstellt, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, reduziert wird oder

g. eine Keton der allgemeinen Formel



in der

$R_a'$  die für  $R_a$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß eine Ringmethylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel

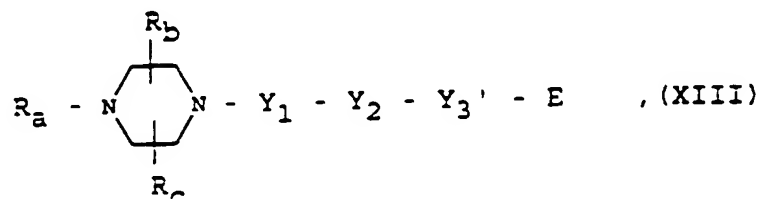


in der

$R_b$ ,  $R_c$ , E und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, reduktiv alkyliert wird oder

- 172 -

h. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine n-C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ ,  $E$ ,  $Y_1$  und  $Y_2$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$Y_3'$  eine -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-CO- oder -NH-A<sub>3</sub>-CO-Gruppe darstellt, in der A<sub>3</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

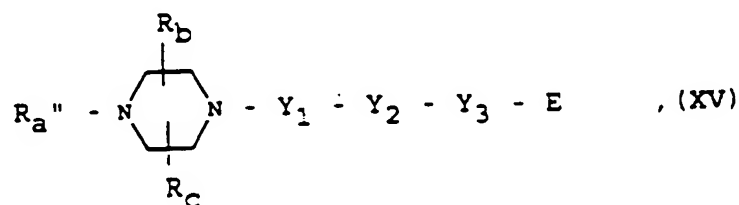


in der

$R_f$  eine n-C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe und

$Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe oder auch  $Z_3$  zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe darstellt, alkyliert wird oder

i. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der das Wasserstoffatom der Iminogruppe des Restes  $R_a$  durch eine n-C<sub>1-5</sub>-Alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C<sub>1-5</sub>-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe ersetzt ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 173 -

in der

$R_b$ ,  $R_c$ ,  $E$  und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$R_a''$  die für  $R_a$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß die Iminogruppe unsubstituiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

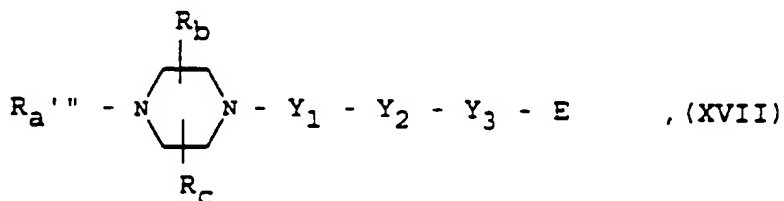


in der

$R_g$  eine n- $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe oder einen durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine  $C_{1-6}$ -Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-,  $C_{1-5}$ -Alkoxycarbonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonylgruppe und

$Z_4$  eine nukleofuge Austrittsgruppe oder auch, wenn  $R_g$  eine n- $C_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe darstellt,  $Z_4$  zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder

k. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in  $R_a$  eine 4-Piperidinyllgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



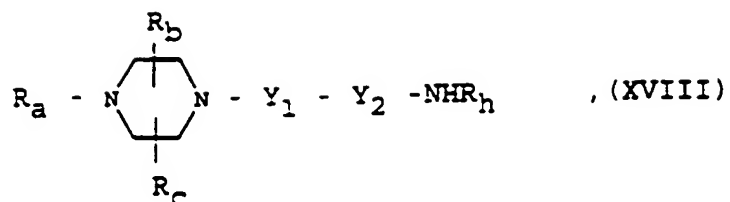
in der

$E$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  und  $Y_1$  bis  $Y_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$R_a'''$  eine N-Benzyl-pyridiniumgruppe darstellt, reduziert wird oder

l. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $Y_3$  eine  $-NR_2-CH_2-CO$ -Gruppe darstellt, in der  $R_2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 174 -



in der

$R_a$  bis  $R_c$ ,  $Y_1$  und  $Y_2$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

$R_h$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe bedeutet, mit Glyoxalsäure oder dessen Hydrat reduktiv alkyliert wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/EP 95/05031

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D211/58 C07D207/14 A61K31/445 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 612 741 (DR KARL THOMAE GMBH) 31 August 1994 insbesondere die Definitionen von A see the whole document ---	1-12
A	EP,A,0 567 966 (DR KARL THOMAE GMBH) 3 November 1993 see the whole document ---	1-12
P,Y	EP,A,0 639 575 (DR KARL THOMAE GMBH) 22 February 1995 see the whole document ---	1-12
A	EP,A,0 483 667 (DR KARL THOMAE GMBH) 6 May 1992 see the whole document ---	1-12
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 1996

Date of mailing of the international search report

23-04-1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/05031

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	EP,A,0 638 553 (DR KARL THOMAE GMBH) 15 February 1995 see the whole document ---	1-12
Y	EP,A,0 024 282 (DR KARL THOMAE GMBH) 4 March 1981 see the whole document -----	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/05031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-612741	31-08-94	DE-A- 4305388	25-08-94
		DE-A- 4332168	23-03-95
		AU-B- 5632494	25-08-94
		CA-A- 2116068	23-08-94
		CN-A- 1099755	08-03-95
		CZ-A- 9400374	15-12-94
		FI-A- 940806	23-08-94
		HU-A- 70768	30-10-95
		JP-A- 6256343	13-09-94
		NO-A- 940595	23-08-94
		NZ-A- 250944	27-02-96
EP-A-567966	03-11-93	DE-A- 4213919	04-11-93
		AU-B- 3822293	04-11-93
		CA-A- 2095009	29-10-93
		HU-A- 70039	28-09-95
		JP-A- 6073001	15-03-94
		NZ-A- 247512	21-12-95
		PL-A- 298717	24-01-94
EP-A-639575	22-02-95	DE-A- 4324580	26-01-95
		CA-A- 2128464	23-01-95
		JP-A- 7070137	14-03-95
EP-A-483667	06-05-92	DE-A- 4035961	07-05-92
		AU-B- 650488	23-06-94
		AU-B- 8692691	07-05-92
		CA-A- 2054850	03-05-92
		HU-A- 67288	28-03-95
		JP-A- 4264068	18-09-92
		NO-B- 174806	05-04-94
		RU-C- 2040519	25-07-95
		ZA-A- 9108734	04-05-93
EP-A-638553	15-02-95	DE-A- 4326344	09-02-95
		CA-A- 2129374	06-02-95
		JP-A- 7179424	18-07-95
EP-A-24282	04-03-81	DE-A- 2926472	15-01-81
		AT-T- 3415	15-06-83

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/05031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-24282		AU-B- 538776	30-08-84
		AU-B- 5973580	05-02-81
		CA-A- 1140564	01-02-83
		JP-A- 56010155	02-02-81
		US-A- 4362738	07-12-82
-----			



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/05031

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D211/58 C07D207/14 A61K31/445 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 612 741 (DR KARL THOMAE GMBH) 31. August 1994 insbesondere die Definitionen von A siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	EP,A,0 567 966 (DR KARL THOMAE GMBH) 3. November 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-12
P,Y	EP,A,0 639 575 (DR KARL THOMAE GMBH) 22. Februar 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	EP,A,0 483 667 (DR KARL THOMAE GMBH) 6. Mai 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-12
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

### \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. März 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23-04-1996

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Scruton-Evans, I

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/EP 95/05031

C/(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	EP, A, 0 638 553 (DR KARL THOMAE GMBH) 15. Februar 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-12
Y	EP, A, 0 024 282 (DR KARL THOMAE GMBH) 4. März 1981 siehe das ganze Dokument -----	1-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/05031

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-612741	31-08-94	DE-A- 4305388	25-08-94
		DE-A- 4332168	23-03-95
		AU-B- 5632494	25-08-94
		CA-A- 2116068	23-08-94
		CN-A- 1099755	08-03-95
		CZ-A- 9400374	15-12-94
		FI-A- 940806	23-08-94
		HU-A- 70768	30-10-95
		JP-A- 6256343	13-09-94
		NO-A- 940595	23-08-94
		NZ-A- 250944	27-02-96
EP-A-567966	03-11-93	DE-A- 4213919	04-11-93
		AU-B- 3822293	04-11-93
		CA-A- 2095009	29-10-93
		HU-A- 70039	28-09-95
		JP-A- 6073001	15-03-94
		NZ-A- 247512	21-12-95
		PL-A- 298717	24-01-94
EP-A-639575	22-02-95	DE-A- 4324580	26-01-95
		CA-A- 2128464	23-01-95
		JP-A- 7070137	14-03-95
EP-A-483667	06-05-92	DE-A- 4035961	07-05-92
		AU-B- 650488	23-06-94
		AU-B- 8692691	07-05-92
		CA-A- 2054850	03-05-92
		HU-A- 67288	28-03-95
		JP-A- 4264068	18-09-92
		NO-B- 174806	05-04-94
		RU-C- 2040519	25-07-95
		ZA-A- 9108734	04-05-93
EP-A-638553	15-02-95	DE-A- 4326344	09-02-95
		CA-A- 2129374	06-02-95
		JP-A- 7179424	18-07-95
EP-A-24282	04-03-81	DE-A- 2926472	15-01-81
		AT-T- 3415	15-06-83

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/05031

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-24282		AU-B- 538776	30-08-84
		AU-B- 5973580	05-02-81
		CA-A- 1140564	01-02-83
		JP-A- 56010155	02-02-81
		US-A- 4362738	07-12-82
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**